

C-1279759

CENTRAL INTELLIGENCE AGENCY

This material contains information affecting the National Defense of the United States within the meaning of the Espionage Laws, Title 18, U.S.C. Secs. 793 and 794, the transmission or revelation of which in any manner to an unauthorized person is prohibited by law.

S-E-C-R-E-T

50X1-HUM

COUNTRY Rumania REPORT [REDACTED]
 SUBJECT Inframicrobiological Abstracts and Studies from the Rumanian Academy of Sciences DATE DISTR. 23 October 1963
 NO. PAGES 3
 REFERENCES

DATE OF INFO.
 PLACE & DATE ACQ.

50X1-HUM

THIS IS UNEVALUATED INFORMATION. SOURCE GRADINGS ARE DEFINITIVE. APPRAISAL OF CONTENT IS TENTATIVE.

publications of the Institute of Inframicrobiology of the Rumanian Academy of Sciences, Bucharest. The publications, which are in Rumanian, are described in the attached [REDACTED]

50X1-HUM

50X1-HUM

S-E-C-R-E-T

5
4
3
2
15
4
3
2
1

GROUP 1
 Excluded from automatic
 downgrading and
 declassification

STATE	X	DIA	X	ARMY	#	X	NAVY	#	X	AIR	#	X	NSA	#	X	AID		OCR	
(Note: Field distribution indicated by "#")																			

INFORMATION REPORT INFORMATION REPORT

EX-101

B-25 left.

50X1-HUM

Page Denied

S-E-C-R-E-T

-2-

50X1-HUM

Publications of the Rumanian Academy of Sciences,
Institute of Inframicrobiology, Bucharest

1. Rezumate, 1949 - 1959, 514 abstracts of work performed at the Institute of Inframicrobiology, Bucharest, during that period, in Rumanian only, 641 pp., index of contributors.
2. Studi si Cercetari de Inframicrobiologie: (Studies and Research of Inframicrobiology), vol. XI (1960), issue No. 4, pp. 489 - 646, in Rumanian.
3. Ibid., vol. XII (1961), issue No. 1, pp. 1 - 178, in Rumanian.

S-E-C-R-E-T

50X1-HUM

Page Denied

- 460 -

STERESCU P. 131.
 STOICAN V. 389.
 STROE A. 131, 424, 425, 502.
 STROESCU P. - vezi ATHANASIU STROESCU P.
 STIRBU A. 199, 203, 204.
 STROESCU C. 308.
 SUHACI I. 265, 386, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 407, 408, 409, 411, 412, 414, 416, 417, 419, 420, 421, 422.
 SURDAN C. 263, 364, 266, 269, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 414, 416, 418, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 483.
 T.
 TAGA M. 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 414.
 TAINDEL C. 199, 203, 204, 310.
 TAINDEL I. 308.
 TARCHILA D. 261, 272, 310, 320, 346, 352.
 TEODOROVICI GR. 194, 206.
 TIBREA S. 367, 394.
 TIMERMANN A. 259.
 TIRNOVEANU G. 514.
 TOMA A. 178, 186, 193, 465.
 TOMESCU V. 365, 267, 386, 387, 394, 411, 412, 414, 416, 419, 420, 422.
 TUDOR I. 306.
 TUDOR V. 108, 109, 121, 126.
 TULPAN G. 39.
 TURCU E. 65, 76, 135, 138, 139.
 URSACHE R. 365, 407, 411, 412, 416, 417, 419, 420, 421, 422.
 V.
 VACS L. 112.
 VAINER H. 61, 478.

- 461 -

VASILIESCU I. 452.
 VASILIESCU P. 3, 4, 5, 477, 479.
 VASILIU N. 372, 378, 379, 380.
 VASILIU G. 253.
 VASOIU FL. 217.
 VATASESCU A. 104, 118, 122, 497.
 VELICICOV V. 168, 175.
 VIBAN A. 295.
 VITA A. 433, 436, 462.
 VILOU I. 359.
 VIRT L. 278.
 VLAD I. 311.
 VOICULESCU M. 226, 227, 229, 232, 250, 280, 321, 322, 323, 327, 328, 466, 470.
 VOICULESCU R. 20.
 VOINESCU I. 239.
 VOINESCU S. 240.
 W.
 WEGENER M. 363, 364, 366, 418, 423, 424, 425, 426, 430.
 WIEGLER R. 458, 459.
 WYNHADRNYK VL. 281, 282, 283, 284, 285.
 Z.
 ZAMPFIR C. 65, 76.
 ZAVATE O. 102, 111, 123, 128, 217.

- 458 -

PANDELESCU I. 437.
 PASCARU A. 343.
 PASCU L. 367, 386, 387, 390, 394, 412, 418.
 PASCU M. 510.
 PAUL FLORICA 340.
 PAUN F. 359.
 PETRESCU AL. 21, 52, 141, 212, 221, 254, 255, 256, 257, 259, 262, 264, 269, 281, 284, 286, 287, 288, 289, 291, 292, 296, 302, 303, 304, 212, 214, 317, 318, 319, 320, 324, 330, 331, 332, 333, 326, 335, 336, 337, 338, 339, 346, 347, 248, 355, 359, 360, 406, 494, 506, 511.
 PETRESCU AR. 240, 340, 369.
 PETRESCU P. 281.
 PETRESCU ROMAN V. 340.
 PETROVICI AL. 20.
 PETRUSCA J. 259, 295, 303.
 PICOS A. 291.
 PIRONCOF M. 259, 295.
 PODHORSKY E. 85.
 POILICI M.I. 237.
 POPA E. 407, 411.
 POPA I. 303, 317, 318.
 POPA M. 296, 342, 386, 387, 390, 391, 392, 394, 395.
 POPESCU A. 381.
 PORTOCALIA R. 2, 4, 5, 12, 20, 23, 29, 21, 22, 40, 41, 57, 58, 65, 72, 73, 74, 82, 102, 113, 114, 115, 120, 156, 157, 161, 167, 168, 169, 172, 176, 178, 208, 202, 246, 212, 220, 221, 222, 224, 226, 447, 449, 455, 456, 477, 482, 483, 485, 486, 488, 489, 490, 491, 514.
 PREDESCU I. 310, 321, 322.
 PRUSKAUER-APOSTOL BEATRICE 341.
 PUTU E. 180, 182.

- 459 -

R.

RADULESCU C. 378.
 RADULESCU I. 371, 372, 379, 380.
 RADULESCU M. 280.
 RADVAN A. 101, 113, 115.
 ROMAN P. 135.
 ROSENBLUM M. 408, 499.
 RUSU F. 305.

S.

SABARESSSE I. 305.
 SAMUEL I. 54, 99, 148, 151, 152, 170, 201, 234, 235, 244, 272, 276, 280, 328, 344, 350, 351, 353, 354, 457, 458, 459, 460, 415.
 SANDU I. 437.
 SANDULESCU T. 148, 308, 310, 343, 457, 458.
 SARATEANU D. 9, 47, 56, 60, 144, 232, 238, 249, 250, 254, 255, 256, 259, 260, 264, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 278, 286, 288, 289, 292, 294, 309, 324, 345, 261, 262, 431, 437, 443, 444, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 472, 476, 487, 492, 493, 494, 504, 505, 506, 511.
 SATMARI C. 259, 295, 303, 317, 318, 333.
 SEPEANU FIRICA M. 65, 76, 13, 358, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 461, 463, 496.
 SERBANESCU C. 402, 403, 414.
 SIRBU N. 383.
 SORU E. 61, 219, 478.
 SPIRU I. 92.
 SPRINCENATU-DOCEA E. 474.
 STANCU A. 259, 295, 317.
 STANCU M. 393, 395.
 STARK M. 308, 310.
 STAVRI N. 206.
 STERESCU L. 270.

H.

MANICATIDE E1. 359.
 MANICATIDE T. 359.
 MANOLIU N. 282.
 MANTA I. 102, 128.
 MARINESCU I. 387, 388.
 MARINESCU G. 35, 91, 94, 104, 122, 131, 122, 128, 132, 142,
142, 144, 164, 232, 248, 249, 251, 252, 260, 263,
270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 279, 290, 297,
308, 309, 310, 321, 322, 323, 344, 345, 356, 357,
 358, 379, 380, 431, 434, 435, 439, 440, 445, 446,
 454, 461, 463, 464, 466, 467, 468, 470, 471, 472,
472, 474, 505, 508, 509, 512.
 MARINESCU GP. 454, 455.
 MARINOV I. 381, 382, 383, 384.
 MATRESCU S. 12, 12, 35, 28, 62, 65, 68, 69, 70, 74, 76, 79,
 80, 81, 84, 92, 105, 132, 152, 154, 155, 163, 164,
 188, 197, 327, 481, 484, 503, 504.
 MESROBISIAN M. 85, 115.
 MICHEL P. 280.
 MICHU I. 112, 217, 219.
 MIHAIL AL. 102.
 MIHAILESCU I. 98,
 MIHAIUTA S. 286, 287, 288, 289, 290, 391, 392, 393, 394, 395,
 397, 398, 401, 404.
 MINCULESCU M. 253, 211, 246, 472.
 MITRICA M. 85, 115.
 MITROIU O. 104, 118, 122, 342, 343, 344, 358, 372, 373, 375,
 376, 377, 378, 379, 380, 463.
 MORSAN M. 359.
 MIRZA - EMINET L. 10, 11, 14, 22, 29, 192, 195, 200, 201,
 207, 221, 244, 254, 272, 291, 292, 242.
 MONTAG I. 452.
 MUNTEANU G. 112.
 MUNTIU N. 318.
 MUSAT B. 345.

- 457 -

N.

MUSESTRANU C. 434, 435.
 NACHTIGAL M. 32, 33, 34.
 NASTAC E. 46, 42, 48, 42, 50, 51, 52, 54, 52, 56, 144, 189,
 195, 201, 309, 345, 361, 379, 452, 509.
 NEDELICU D. 408, 409.
 NICA A. 393.
 NICOLAE I. 278.
 NICOLAESCU I. 65, 76.
 NICOLAESCU N. 466.
 NICOLAU CL. 213, 222, 223, 225.
 NICOLAU ST. S. 1, 2, 10, 12, 16, 17, 18, 22, 22, 42, 45, 27,
52, 60, 72, 72, 76, 77, 78, 81, 82, 84, 94, 97, 122,
120, 121, 122, 142, 158, 168, 166, 179, 180, 181,
182, 182, 186, 190, 191, 207, 208, 212, 220, 221,
222, 222, 224, 225, 312, 368, 371, 372, 372, 374,
375, 377, 378, 452, 456, 461, 462, 480, 481, 482,
480, 481, 482, 484, 482, 488, 489, 490, 491, 500,
501, 502, 502, 505.
 NICORAU V. 437.

O.

JANA C. 305.
 OIZNEANU I. 160.
 ONCIOIU P. 387, 388, 391.
 OPRESCU C. 81.
 OPRESCU E. Vezi Liasievici-Oprescu E.
 OVANESCU AL. 102.

P.

PACURARU E. 154, 327.
 PALADE C. 471.
 PALADE E. 436.
 PANGU T. 437.
 PANGU V. 360.

4454

ERACLIDE M. 437.

F.

FACON E. 341.
FETARAU A. 452.
FLECHNER I. 318.
FLORIAN B. 500.
FOARTA N. 71.
FRADIS A. 258.
FRENKEL M. 107, 124.
FRIDMAN I. 135, 138, 139, 148, 149, 457, 458, 459.
FUHRER - ANAGHSTE B. 48, 53, 54, 55, 56, 144, 220, 223,
225, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 293, 309,
361.

G.

GANE-CHIA R. 263.
GARIBALDI A. 125, 512.
GEORGESCU TK. 341.
GHEORGHIU I. 381, 382, 383, 384, 385, 387, 388, 390, 391,
392, 393, 394, 395.
GHEORGHIU M. 102, 111, 112.
GHERASIMESCU 141.
GHITEA D. 251.
GIROUD P. 432, 440, 442, 446.
GIRD E. 223, 225.
GRUIA M. 61, 226, 227, 228, 229, 231, 232, 233, 249, 255,
262, 268, 269, 324, 325, 342, 344, 368, 406,
492, 493, 494, 511.
GRUMAZESCU M. 102, 123, 128.
GUNA B. 295.

H.

HODOR C. 9, 318.
HORNETH Th. 132.
HORTOPAN D. 71.

- 455 -

HUNG TAO 442, 454.
HURDUC G. 305.

I.

IACOB C. 189, 195, 201, 378, 379, 428.
IANCONESCU M. 28, 32, 33, 34, 26, 27, 116, 140, 146, 171,
172, 245.
ILIE B. 51.
IOAN E. 305.
IONESCU G. 249.
IONESCU R. 493.
IONESCU M. 274, 276.
IONESCU N.I. 39, 40, 213, 223, 224, 225, 315, 351, 447, 449.
ISBASESCU A. 125, 512.
ISBASESCU C. 379, 380.
ISOPESCU I. 386.
ISRAEL M. 256.
IVAN I. 92, 220.
IZSAK S. 507.

K.

KAHANE G. 492.
KAHANE R. 61.
KENDE D. 311.
KREINDLER A. 160.

L.

LACHE M. 306, 437, 451.
LAZARESCU GR. 131.
LEIBOVICI B. 102, 111, 123, 128.
LECHESCU M. 106, 107, 109, 124.
LISSHEVICI-OPRESCU El. 25, 68, 70, 74, 79, 80, 81, 84, 106,
133, 137, 144, 146, 147, 161, 162, 167, 196, 232, 308,
361, 447, 450, 452, 472, 504.
LITMAN S. 168, 104, 118, 121, 122, 126, 300.
LOZINSKI W. 300.

- 452 -

CHEPTEA A. 198, 199, 203, 204.
 CIACHINA D. 433.
 CIOCILITU V. 434, 435.
 CIUCULESCU A. 437.
 CIUREZU V. 135, 138, 139, 272.
 CIRNARU S. 262, 320, 346, 359.
 COFFLER M. 118, 122.
 COJOCARU V. 273, 276.
 CONDREA A. 251.
 CONSTANTINESCU C. 471.
 CONSTANTINESCU M. 310.
 CONSTANTINESCU N. 102, 111, 112, 123, 128, 177, 178, 180, 181, 182, 183, 186, 191, 192, 194, 198, 199, 202, 204, 205, 206, 210, 211, 217, 218, 219, 247, 422, 426, 462, 465.
 CONSTANTINIU R. 371, 372, 380.
 COPELOVICI Y. 24, 26, 35, 64, 80, 81, 84, 96, 106, 119, 152, 154, 155, 168, 175, 243, 297, 325, 328, 343, 344, 410.
 COSTACHEL O. 51.
 COVACI 278.
 CRETESCU A. 506.
 CUCIUREANU J. 308.
 CURE C. 363, 364, 366, 418, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430.
 CURTEANU G. 251, 260, 311.
 D.
 DAN B. 122, 466.
 DANESCU-POPESCU G. 74, 79, 80, 86, 105, 110, 137, 163, 172, 202, 215, 216, 298, 299, 312, 349.
 DANIELESCU G. 27, 87, 95, 98, 120, 190, 196, 200.
 DARINGA M. 433.
 DAVIDESCU R. 20.

- 453 -

DEREVICI A. 1, 3, 5, 8, 9, 10, 22, 61, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 246, 249, 250, 254, 255, 256, 257, 259, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 282, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 312, 314, 318, 319, 322, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 342, 347, 347, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 463.
 DINU R. 72, 82, 90, 101, 115, 127, 132, 159, 163, 189, 193, 231, 232, 270, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 463.
 DINULESCU G. 371, 372, 373, 374, 380.
 DOHOTARU V. 367.
 DRAGANESCU N. 18, 21, 25, 134, 135, 138, 139, 141, 151, 153, 212, 213, 222, 223, 224, 225, 226, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 256, 259, 261, 264, 267, 269, 270, 271, 272, 275, 276, 282, 286, 294, 295, 334, 340, 361, 362, 369, 441, 442, 443, 444, 447, 448, 449, 450, 451, 453.
 DRAGANESCU S. 141, 212, 237, 238, 239, 240, 340, 463.
 DRAGATOIU V. 125.
 DRAGOMIR C. 178, 180, 181, 182, 183, 194, 433, 436.
 DRAGOMIRESCU D. 72.
 DUCA E. 186, 194, 198, 433, 435, 462.
 DUCA M. 186, 191, 194, 198, 435, 462.
 DUCA P. 9.
 DUMA N. 446.
 DUMITRESCU A. 400.
 DUMITRESCU I. 428.
 DUMITRESCU S. 20, 39, 40, 98, 99, 148, 151, 153, 314, 352.
 DUMITRIU E. 363, 366, 369, 423, 424, 425, 426.
 DUMITRIU CAROL E. 428, 429, 430.
 DUVAN X. 104.
 E.
 EDU E. 367.
 EIZTCOVICI 278.
 ELEFTERESCU A. 366, 390, 394.

- 450 -

INDEX ALPHABETIC A.

ABRAHAM A. - 464.
 ADERCA I. - 28, 22, 23, 24, 36, 37, 62, 86, 87, 92, 96, 98,
 99, 116, 140, 146, 171, 174, 186, 190, 196, 245, 469.
 ALBOIU M. - 391.
 ALBU C. - 9, 75, 83, 378, 493.
 ALBU T. - 385, 388, 391, 392, 393, 395.
 ALDEA M. - 355.
 ANDRESCU M. - 40, 117, 120, 224, 512.
 ANGELESCU H. - 437.
 ANGHIELESCU N. - 369.
 ARMASU V. - 343.
 ATHANASIU-STROESCU P. 21, 87, 100, 127, 159, 184, 187, 190,
192, 196, 209, 221, 262, 281, 292, 296, 313, 324,
 326, 335, 347, 348, 359, 360, 406, 412, 464.

B

BABA C. - 106, 107, 108, 110, 117, 121, 124, 126, 165, 513.
 BABES M.V. - 179, 214, 500, 507.
 BALINT A. - 251.
 BALLAI A. - 495, 496.
 BAIMUS GH. - 8, 65, 76, 104, 118, 122, 158, 166, 342, 435,
496, 497, 505, 502.
 BARBULESCU GH. - 251.
 BENEDICT I. 229.
 BIBERI-MOROLANU S. - 129.
 BIRCA A. - 146.
 BIRZU I. - 63, 102, 111, 112, 123, 128, 205, 206, 210, 211,
 217, 219.
 BLINDU P. - 112.
 BOERU V. - 30, 41, 98, 101, 106, 107, 108, 109, 113, 115,
 124, 126, 127, 169, 350, 351, 353, 354.

BOIU A. 303.
 BOTAN A. 305.
 BOTEZ D. 472.
 BOTEZ M. 82, 94.
 BOTEZ O. 141.
 BRAN L. 411.
 BRAUNER R. 422, 451.
 BRONITKI AL. 254, 255, 256, 259, 262, 264, 268, 269, 281,
 284, 285, 286, 287, 288, 289, 291, 292, 302, 303,
 304, 306, 318, 317, 319, 320, 322, 326, 330, 331,
 332, 333, 336, 339, 346, 351, 355, 493, 494, 506,
 511.
 BRUCKNER S. 91.
 BUCUR E. 451.
 BURDUCEA O. 35.
 BUSILA V. 452.
 BUTTE V. 495.

C

CAJAL M. 1, 2, 6, 7, 12, 17, 24, 25, 37, 42, 44, 45, 50,
 57, 58, 62, 60, 62, 64, 62, 67, 68, 62, 70, 72, 74,
 75, 76, 77, 78, 72, 80, 83, 84, 85, 88, 89, 92, 94,
96, 97, 98, 92, 102, 106, 107, 108, 102, 110, 115,
119, 120, 121, 124, 126, 129, 130, 132, 134, 136,
137, 146, 152, 154, 152, 157, 158, 152, 160, 161,
162, 163, 165, 166, 167, 172, 173, 176, 185, 188,
197, 202, 207, 209, 215, 216, 242, 250, 253, 258,
282, 290, 299, 327, 349, 368, 396, 421, 422, 435,
 456, 461, 472, 473, 481, 482, 483, 485, 486, 488,
 489, 490, 491, 501, 504, 510.
 CAIMANOVICI S. 141.
 CAPRARIU R. 62, 63, 74, 80, 81, 105, 152, 169, 328.
 CARAMAN Z. 436.
 CARP N. 367.
 CEPLEANU M. 26, 35, 74, 75, 79, 81, 83, 84, 94, 105, 119,
172, 186, 232, 243, 258, 328, 410, 447.

- 448 -

microbiologie al Academiei R.P.R. (în rezumat) "Contemporanul", 7 aug. 1959.

29. Indemnuri pentru pace. Ptr. Neuer Weg și Radio București 7 august 1959.
30. Considerații pe marginea capitolelor care vor urma. Vol. "Gripa - date asupra epidemiei din 1959-Ea. Med. 1959, București, pag. 9.
31. 23 August și Institutul de inframicrobiologie. Pt. "Muncitorul Sanitar" 18 august 1959.
32. Desvoltarea științelor medicale în anii puterii populare. "Steagul Roșu", 26 aug. 1959.
33. Sărbătorirea a 500 ani ai Bucureștiului. "Scinteia", 20 sep. 1959.
34. U.R.S.S. este un luptător ferm și consecvent pentru desarmare. "România Liberă", 22 sept. 1959.
35. Felicitări din inimă, oamenilor sovietici. "România Liberă", 6 oct. 1959.
36. Visita în Anglia a delegațiilor Academiei R.P.R. pt. "Romania d'aujourd'hui" 4 dec. 1959.
37. Adresă de salut la Consfătuirea științifică romino-sovietică în probleme de anestezie reanimare. 7-8 dec. 1959.
38. Rînduri pentru tinerii cercetători. "Scinteia Tineretului" 11 dec. 1959.
39. Rolul științei în dezvoltarea economiei naționale. Pt. "Muncitorul Sanitar", 24 dec. 1959.
40. Contribuțiile cercetătorilor sovietici la dezvoltarea inframicrobiologiei. S.S.M. București, în sed. de la Spitalul Colița, 7 nov. 1959 (în colaborare cu R. Portocală).

R. CAJAL

41. Ce este hepatita epidemică și cum ne putem feri de ea. S.R.B.C., aprilie 1959, martie 1960 (Brăila).
42. Conferința unională de gripă, Kiev, 25-28 sept. 1958. Stud. Cerc. Inframicrobiol., 1959, 16, 1, 107. (I. Ivan, A. Derovici, R. Cajal).
43. Al 2-lea Congres al microbiologilor maghiari. "Muncitorul Sanitar" 1959, an. 11, nr. 49 (495), p. 4.
44. Epidemicenski hepatit. Nauka i Jizni, 1959, nr. 7, p. 30.

- 449 -

45. Vaccinarea antigripală. "Contemporanul", 1959, nr. 7 (645) p. 2.

46. Cancer, virusuri, tumori. "Viața Românească" 1959, nr. 11.
47. Cancer și virusuri. "Știință și tehnică", 1959.

R. PORTOCALA

48. Progrese actuale în problema multiplicării virusurilor. Radio București, 14 XI. 1959.

- 446 -

36. Nove vi. Nauka i Jiznii, 1958, nr.2 (83), p.55.
37. Problema originii vietii poate fi rezolvată. Ipoteze și atitudini. "Veac Nou", 1958, an.XIV, nr.13 (686), p.3.
38. Vaccinul antipoliomielitic. "Știință și Tehnică", 1958, nr.6, p.6.
39. Cancerul este generat de un virus. "Informația București" 1958, an.V, nr.1432, p.2.
40. Este cancerul o boală infecțioasă? Conferință S.R.S.C. 10 X 1958.

1959

ACAD.ST.S.NICOLAU

1. Prietenia frățească romino-polonă. S.R.S.C. 26 ian.1959
2. Cuvîntare la sedința de prelucrare a Documentelor sesiunii Uniunii Studențești în R.F.R., Aula Facultății Juridice, 13 martie 1959.
3. Cuvîntare la sărbătorirea acad.prof.dr.N.G.Lupu. Acad.R. P.R., 20 martie 1959.
4. Cuvîntare la sedința Comitetului executiv al Soc.St.Med. din R.P.R., 21 aprilie 1959-
5. Cuvîntare la sedința Secției științe medicale, Acad.R.P.R. 30 aprilie 1959.
6. Colaborare creatoare între oamenii de știință romini și sovietici în domeniul științelor medicale. Televiziune, 18 august 1959.
7. Cuvîntare ținută la fața Secției de biologie a "Royal Society" Londra, nov.1959.
8. Achievements of the Section of Medical Sciences of the R.P.R.Academy. Londra, 17 nov.1959.
9. Declarație pentru Radio-Moscova în legătură cu problema desarmării. Radio-București 1959.
10. Cuvîntul deputatului St.S.Nicolau la Marea Adunare Națională, 31 dec.1959. "România Liberă".
11. Dare de seamă. Decada cărții Academiei R.P.R., Stud.cer. Infimicrobiol., 1959, 10, 379.
12. Raport. Contribuția Secției de științe medicale a Acad. R.P.R. la progresul științelor medicale și la ocrotirea sănătății poporului în zece ani de activitate (1948-1958), 2 mart.1959.

- 447 -

13. Notă informativă despre ultimele păreri ale savanților din Occident asupra vaccinării antipoliomielitice cu vaccinul de tip Salk. Dată Sec.de Partid, M.S.P.S. mai 1959.
14. Dare de seamă asupra celui de al 2-lea Congres internațional de patologie infecțioasă de la Milano (6-10 mai 1959). Studii și cercetări de infimicrobiologie, 1959, 10, 4, 529.
15. Pionier al activității științifice legate de practică. "Muncitorul Sanitar", 6 iunie 1959.
16. Legarea cercetării științifice de practică în Institutul de infimicrobiologie al Academiei R.P.R. Stud.cer.cer. infimicrobiol., 1959, 10, 3, 385.
17. 11 ani de la sesiunea inaugurală a Academiei R.P.R. 14 dec.
18. Coraport asupra activității Sec.St.Med. a Academiei R.P.R. aprilie 1958 pînă în prezent.
19. Mînk-a mînk. "Scinteia", 8 feb.1959.
20. Literatura medicală și cercetarea științifică. "Muncitorul Sanitar", 14 feb. 1959.
21. Deschiderea "Decadei cărții Academiei R.P.R." 15 feb. 1959. Menționat în "Magazinul", 15 feb.1959.
22. În scurtă vreme vom curma actuala epidemie de gripă. "Informația Bucureștiului", 21 feb. 1959.
23. Publicațiile medicale ale Editurii Academiei R.P.R. "România Liberă", 24 feb. 1959.
24. O știință rominească de mare prestigiu internațional. "Scinteia Tineretului", 26 iunie 1959.
25. Cu prilejul sărbătoririi a 15 ani de la eliberarea țării noastre. Pt. "Contemporanul", 28 iulie 1959.
26. Lebensalter um 12 Jahre verlängert. Interview "Neuer Weg", 5 august 1959.
27. Colaborarea creatoare dintre oamenii de știință romini și sovietici în domeniul științelor medicale. Simpozionul 15 ani de rodnica colaborare romino-sovietică. A.R.L.U.S., 6 august 1959.
28. Două descoperiri importante făcute în Institutul de infre -

- 444 -

6. 7 noiembrie 1958 a 41-a aniversare a Marelui Revoluții Socialiste din oct., 7 nov. 1958.
7. Unele aspecte, relatate succint, din activitatea Sec.St. Med. a Acad. R.P.R. în anul 1958, 11 dec. 1958.
8. Raport asupra călătoriei științifice făcute în India în lunile ianuarie și februarie 1958, martie 1958.
9. Raportul Comisiei de politică externă a Marelui Adunări Naționale, 28 aprilie 1958, "Scinteia" 29 aprilie 1958.
10. Dare de seamă. Cea de a 2-a conf. a Institutului pentru studiul poliomieliței al Acad. Științ. med. a U.R.S.S. 19-21 iunie 1958 (în colab. cu N. Cajal). Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 3, 389-392.
11. Raport asupra activității acad. St. S. Nicolau în afara hotarelor țării din anul 1945 și până în prezent. Înaintat M.S.P.S. 15 sept. 1958.
12. Raport de activitatea desfășurată în cadrul Academiei R.P.R. de către acad. St. S. Nicolau de la numirea sa în Academia R.P.R. și până în prezent. Sept. 1958.
13. Dare de seamă succintă asupra celui de al 5-lea simpozion european de poliomieliță ținut la Madrid, 27-30 sept. 1958.
14. Dare de seamă. Cea de a 2-a Conferință a virusologilor cehoslovaci, Smolenice, 14-17 oct. 1958.
15. Contribuția Secției de științe medicale a Academiei R.P.R. la programul științelor medicale și la creșterea sănătății poporului în zece ani de activitate (1948-1958).
16. Cuvîntare la încheierea și semnarea convenției între Acad. de științe Poloneză și Acad. R.P.R. și planul de lucru pe 1959. Vargovia, 24 dec. 1958.
17. Realizările științifice medicale din R.P.R. Pentru marea presă din India.
18. Les relations franco-roumaines dans le domaine des sciences médicales. "La Semaine des Hôpitaux", 1958, 34, nr. 6, 14 iev.
19. Contact cu știința medicală indiană. "Contemporanul", 28 martie 1958.
20. Expresia celui mai profund umanism. "Scinteia" tinerețului", 2 aprilie 1958.

- 445 -

21. Un medic român călătorind prin India. De vorbă cu acad. St. S. Nicolau. "Scinteia Tinerețului", 10 aprilie 1958.
 22. Omul poate trăi mai mult ? "Scinteia Tinerețului", 31 mai 1958.
 23. Interview despre a 2-a Conferință a Institutului de poliomieliță a Academiei de Medicină U.R.S.S. "România Liberă", 2 iulie 1958.
 24. Profilaxia antipoliomielitică. Interview "Magazinul", 2 iulie 1958.
 25. A 2-a Conferință a Institutului de poliomieliță a Academiei de științe medicale a U.R.S.S. "Scinteia", 19 iulie 1958.
 26. Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R. (în colaborare cu N. Cajal), "Biuletin Național Informații", iulie septembrie 1958, nr. 3.
 27. Comemorarea proclamării R.P. Chineze. "România" (ediție în limba chineză) 22 sept. 1958.
 28. Constantin Levaditi. "Știința și tehnica" nr. 11, nov. 1958.
 29. Simpozionul de gripă. Interview "Muncitorul Sanitar", 29 nov. 1958.
 30. Cuvînt de deschidere. Simpozionul de gripă, 4-5 dec. 1958.
 31. Despre inframicrobiologie. Interview "Știință și tehnică", nr. 12, dec. 1958.
 32. Sprijinul științelor medicale sovietice pentru dezvoltarea științelor medicale din R.P.R. "Sovetskaja Meditsina" 1958, 3.
 33. Realizările inframicrobiologilor din R.P.R. în perioada ultimilor zece ani (în colab. cu N. Cajal). Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol. și parazitol. 1958, 2, 1, 149.
- N. CAJAL
34. A 2-a conferință a Institutului de poliomieliță al Acad. Științ. Med. U.R.S.S. "Muncitorul Sanitar", 1958, an. I, nr. 29, (423), p. 4.
 35. Inframicrobiologia românească. "Scinteia Tinerețului", 1958, an. XIV, nr. 2994, p. 2.

- 442 -

5. Cîteva considerațiuni asupra problemei formării cadrelor medicale pentru cercetarea științifică. Simpozionul Ministerului Sănătății R.P.R., 4 aprilie 1957.
6. 100 de ani de la înființarea I.M.F. București. București, cuvîntare ținută la aniversarea a 100 de ani de la înființarea I.M.F. aprilie 1957.
7. Congresul Național al științelor medicale. Radio București, emisia pentru străinătate, 11 aprilie 1957.
8. Scurtă privire asupra medicinei chineze în trecut și în prezent. Cuvîntare ținută la Simpozionul S.R.S.C., 2 oct. 1957.
9. Colaborarea inframicrobiologiei romine cu cea sovietică. A.R.I.U.S. Teatrul C.C.S., 14 oct. 1957. Cuvîntare la Simpozionul: Dezvoltarea științei medicale sovietice în cei 40 de ani de putere sovietică.
10. Dezvoltarea științelor medicale din R.P.R. rezultat al colaborării cu știința sovietică. Iama Prieteniei Româno-Sovietice. Teatrul C.C.S., 18 oct. 1957.
11. Salut Acad. de științe din U.R.S.S. Moscova, Academia de științe, 7 nov. 1957.
12. Discurs pentru a doua parte a campaniei electorale, 22 nov. - 1 dec. 1957.
13. Munca creatoare, știința și progresul tehnic trebuie să învingă războiul. Radio-București, 25 nov. 1957 și "La Roumanie d'aujourd'hui" din 28 nov. 1957.
14. Discuție în legătură cu manifestul păcii. Interview la Centrul de Televiziune. dec. 1957.
15. Principalele realizări ale științelor medicale românești în ultimul deceniu. Radio-București, 22 dec. 1957.
16. Salut conferinței pe țară "Viața studentescă" 1957, nr.3, feb.
17. Zeci ani de la moartea prof. D. Bagdasar "Spitalul", 1957, Ianuarie-Martie.
18. Știința noastră medicală. "Contemporanul", 26 aprilie 1957.
19. Raport - Realizările științifice medicale în R.P.R. Congr. Nat. Știin. Med., 5 mai 1957 (menționat în Măscătorii Sanitari din 27 aprilie 1957).

- 443 -

20. Congresul Național al Științelor Medicale. "România Liberă", 5 mai 1957 (articol de fond).
 21. Interview. Stuzba Zdrowia, Varșovia, 22 sept. 1957.
 22. Ajutorul savanților sovietici în dezvoltarea inframicrobiologiei românești. "Știința tineretului", 15 oct. 1957.
 23. Vizită cordială în Franța. "Știința", 15 nov. 1957.
- M. CAJAL
24. Din preocupările Institutului de inframicrobiologie al Acad. R.P.R., "Placă", feb. 1957.
 25. Despre volumul Acad. St. S. Nicolau "Elemente de inframicrobiologie generală", "Știința", 14 III 1957, Rev. Med. 1957 nr. 3, p. 97. Stud. cer. inframicrobiol., 1957, 8, 2, 305.
 26. Polioimunitatea Conferință Radio București, 11 iulie 1957.
 27. Cîteva date despre microbi și inframicrobi. S.R.S.C., 10 oct. 1957.
 28. Hepatita epidemică. "Știință și tehnică", 1957, nr. 6, p. 38.
 29. Polioimunitatea. "Contemporanul", nr. 29, 1957 (562), p. 7.
 30. La médecine au service de l'unité. "La Roumanie d'aujourd'hui", 1957, nr. 5, p. 28.

1958

ACAD. ST. S. NICOLAU

1. Medicina în R.P.R. Conferință înregistrată pe placă, ținută la Radio Luknow, difuzată prin Radio-Dezhi, Ian. 1958.
2. Să se înceteze agresiunea din orientul arab! Meetingul de la Acad. R.P.R., 22 iulie 1958. Menționat în "România Liberă" din 23 iulie 1958.
3. Considerații pe marginea raportului bov. Cazacu. Intrunirea la raionul Stalin pentru prelucrarea documentelor de partid. Hotărârile din 9-13 iunie 1958 al C.C. P.M.R. iulie 1958.
4. Vorbire la plenary de Partid. Acad. R.P.R., 24 iulie 1958.
5. Se împlinesc azi 14 ani de la eliberarea patriei noastre de sub jugul fascist. "Radio București", 23 august 1958.

- 440 -

- și "Scinteia" din 19 feb.1956.
20. Le désarmement et l'interdiction des armes atomiques, voilà la voie vers une paix réelle. "La Roumanie Nouvelle", 1956, nr.181, 1 avr. 1956.
 21. Știința medicală în Patria noastră, pt. "Contemporanul" 10 mai 1956.
 22. Un început de colaborare științifico-medicală între R.P. România și R.P. Chineza. Trimis la "Narodnaia Ruminia", 18 mai 1956.
 22. Medicina românească la Congresul internațional de patologie. "Scinteia", 4 iulie 1956.
 23. Informare asupra activității delegației Academiei R.P.R. la Congresul de patologie infecțioasă de la Lyon. Pt. "Narodnaia Ruminia", iulie 1956.
 24. Dare de seamă asupra activității delegației Academiei R.P.R. la Congresul de patologie infecțioasă din Lyon și la Paris în misiunea de stringere a legăturilor științifice medicale cu cercetători francezi, iulie 1956.
 25. O măsură merită să contribuie la întărirea legăturilor de colaborare și prietenie cu cercetătorii științifici din țările occidentale. Propunere făcută forurilor competente din R.P.R. iulie 1956.
 26. Însemnări pe marginea congresului de patologie infecțioasă de la Lyon. "Muncitorul Sanitar", 25 august 1956.
 27. Dimitrie Bagdasar. Zece ani de la moartea savantului patriot. "Gazeta Literară", 19 iulie 1956.
 28. Un mare deschizător de drumuri (Mecnikov). "Veac Nou", 20 iulie 1956.
 29. Sîntem alături de voi, urmași a lui Ernst Thälmann. "Scinteia Tineretului", 22 august 1956.
 30. Raport asupra celui de al 4-lea Simpozion al Asociației de luptă împotriva poliomielitei de la Bologna, (Italia)(20-30 sept.1956), septembrie 1956.
 31. Colaborare rodnică. Luna prieteniei romino-sovietice, "Scinteia", 1 nov. 1956.
 32. Hepatite inframicrobiene. "Muncitorul Sanitar" din 10 nov.1956.

- 441 -

33. Înfăptuiri cu care ne mîndrim. "România Liberă", 11 nov. 1956. Înregistrat Radio București, 23 nov.1956.
 34. Unele probleme ale cercetării științifice în R.P.R. (în colaborare cu I.Turci, N.Sterescu, I.Prodescu). "Lupta de clasă", 1956, nr.11, pp.11-17.
- N. CAJAL
35. Poliomielite. Știință și tehnică, 1956, nr.9,p.24.
 36. Cuvînt la sărbătorirea acad.St.S.Nicolau cu prilejul împlinirii vârstei de 60 ani. Acad.R.P.R., Analele Acad.R.P.R., 1956, t.6, p.38.
 37. Activitatea delegației R.P.R. la primul Congres de patologie infecțioasă, Lyon, mai 1956.
 38. Participarea R.P.R. la cel de al 4-lea Simpozion de poliomielite. "Scinteia Tineretului", oct-nov.1956.
 39. Prețuirea înaltă a științei medicale romine în China. (Hung Tao, Liu Ciun Pae, N.Cajal). Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol.,parazitol. 1956, t.VII, 3-4,563.
 40. Prima conferință a virusologilor cehoslovaci, Smolenice, 19-22 oct.1955.
 41. Poliomielite și lupta împotriva ei. Conferință S.R.S.C. decembrie 1956.

R.PORTOGALA

42. Activitatea științifică a acad.St.S.Nicolau. Cuvîntare ținută cu ocazia sărbătoririi aniversării a 60 de ani la Institutul de inframicrobiologie, 15 II 1956.
43. Aspecte din munca în domeniul inframicrobiologiei în țara noastră. Conferință ținută la 7 aprilie 1956 la Institutul de inframicrobiologie.

1957

1. Politica externă a R.P.R. - o politică de apărare a suveranității și independenței naționale. Cu prilejul campaniei electorale, Brăila, ianuarie 1957.
2. Discurs electoral. Brăila, 1 feb. 1957. Menționat în "Viața nouă", 2 feb.1957.
3. Medicul și societatea. Simpozionul de etiică medicală, la Fundației Universitare, 20 feb.1957.
4. Victor Babeș și lupta lui împotriva misticismului. Simpozion, Acad.R.P.R., 28 feb. 1957.

1438
1955ACAD. ST. S. NICOLAU

1. Cuvînt de deschidere la Adunarea reprezentanților mișcării pentru apărarea păcii din R.P.R., Marea Adunare Națională, 22 mai 1955
2. Discurs pe marginea discuțiilor la proiectul de lege privind ratificarea Tratatului de la Varșovia. Sedința Marii Adunări Naționale din 30 mai 1955. "Scinteia", 1 iunie 1955.
3. Discurs ținut la Adunarea Mondială a Păcii la Helsinki, 26 iunie 1955. "Informația" 27 iunie 1955.
4. Problema armelor atomice și a dezarmării în discuția Adunării Mondiale pentru Pace. Conferință ținută la "Arens", iulie 1955. (în text prescurtat, Radio București, 14 iulie 1955).
5. Daniel Penicelopolu, "Scinteia", 3 mai 1955
6. N. CAJAL, Institutul de Inframicrobiologie al Academiei R.P.R. Radio București, 12 iulie 1955.
7. Etiologia virotică a cancerului, Sec. Med. Int., Soc. St. Med. 20 dec. 1955.
8. Un important centre de recherches scientifiques. "La Roumanie Nouvelle", 1955, VIII-e année, nr. 167, p. 2
9. Al servicio de la Ciencia. Rumania de Hoy, 1955, nr. 9, p. 20
10. Im dienst der Wissenschaft. Rumänien Heute, 1955, nr. 9, p. 20.
11. Salutul delegației R.P.R. la I-a Conferință a virusologiei lor cehoslovaci. Smolenice, sept. 1955

1956

ACAD. ST. S. NICOLAU

1. Pare de seamă a activității științifice în China de la 16 sept.-15 dec. 1955 (înaintate Comitetului Central P.M.R. feb. 1956).
2. Les inframicrobes et l'inframicrobiologie, Conferință ținută în R.P. Chineză cu ocazia călătoriilor științifice din 1954-1955, publicată în limba chineză

- 439 -

de Acad. Științe R.P. Chineză, p. 17-31.

3. Structura, compoziția și câteva proprietăți ale inframicrobilor. Idem, p. 32-32.
4. Variabilitatea inframicrobiană. Idem, p. 53-78.
5. Hepatite virotice epidemice. Idem, p. 105-122.
6. Imunitatea în bolile inframicrobiene. Idem, p. 123-155.
7. Paraimitatea în bolile inframicrobiene. Idem, p. 156-170.
8. Fenomenul de interferență în domeniul virusurilor. Idem, pag. 171-186.
9. Morfopatologia în studiul inframicrobilor. Idem p. 187-254.
10. Imunizarea pasivă (seroterapie, seroprevenție) în viroze. Idem, p. 255-272.
11. Imunizare activă (vaccinație). Idem, 273-294.
12. Relațiile Româno-Franceze pe tărîmul științelor medicale. Radio București, 8 mai 1956 și la Paris - Conferința de presă, iunie 1956 (în l. franceză) la Legatia R.P.R.
13. Cuvînt de deschidere, Congresul internațional de patologie infecțioasă, Lyon 23-24 mai 1956. (menționat în "Scinteia" și "România Liberă" din 26 mai 1956, "Informația" din 31 mai 1956, "Scinteia" și "România Liberă" din 1 iunie 1956).
14. Interviul asupra Congresului de patologie infecțioasă de la Lyon. Radio București, emisiune pentru Franța, 1 iulie 1956.
15. Să colaborăm! Conferință la Radio București, 16 august 1956.
16. Cuvînt la inaugurarea Muzeului Victor Babeș, 19 octombrie 1956.
17. Dezvoltarea științelor medicale românești și colaborarea dintre știința românească și cea sovietică. Înregistrat la Radio București, 21 iec. 1956.
18. Conferința internațională de antibiotice. "Contemporanul" 20 ianuarie 1956
19. Răspunsul acad. St. S. Nicolau la sedința festivă de la Academia R.P.R. pentru sărbătorirea sa din 17 feb. 1956. Analele Acad. R.P.R., vol. VI, 1956, pp. 42-47 (menționat în "România Liberă" din 19 feb.

436

1954

ACAD.ST.S.NICOLAU

1. Cuvintare în legătură cu sarcina preluării activității Comisiei pentru răspunderea învățării lui I.P.Pavlov. Sedință lărgită a Prez.Acad.R.P.R., 15 ian. 1954.
2. Cuvintare la sedința festivă a Institutului de inframicrobiologie, 28 aprilie 1954.
3. Condițiile create de regimul de democrație populară prin bugetul pe 1954 pentru știință și cultură. Radio emisie pentru străinătate, 29 aprilie 1954.
3. Cuvintare la deschiderea sedinței Com.Nat.pentru apărarea copilului, 4 mai 1954 (Menționată în "Scinteia" 15 mai 1954).
4. Conferință cu ocazia Zilei internaționale a copilului. Teatrul în aer liber Parcul Stalin, București, 1 iunie 1954.
5. Cuvintare ținută copiilor la Radio București cu ocazia Zilei Internaționale a Copilului. 1 iunie 1954.
6. Cuvintare în numele delegației romine la Conf.Intern.pt. destinderea încordării internaționale, Stockholm, 19-23 iunie 1954.
7. Expunere asupra Conferinței Internaționale de la Stockholm Casa Oamenilor de știință, București, 15 iulie 1954. ; Biblioteca Universitară Cluj, 17 iulie 1954. (menționată în "Scinteia", 16 iulie 1954).
8. Victor Babes și inframicrobiologia. Academia R.P.R. Comemorarea a 100 de ani de la nașterea lui V.Babes, 16 iulie 1954; An.Acad.R.P.R.vol.IV 1954, Ed.Acad. p.39-44.
9. Victor Babes și microbiologia. Sed.festivă a Fil.Acad.R.P.R. Cluj, 28 iulie 1954.
10. Inframicrobiologia și pavlovismul. Ses.științ.I.M.F., 3 dec.1954 (în colab.cu Derevici și L.Mirza).
11. Dare de seamă asupra Conf.Internaționale de la Stockholm.
12. Scurtă prezentare a activității științifice a acad.prof. M.Hortolomei. Sed.științ.mel. Acad.R.P.R., iunie 1954.

- 437 -

13. În prag de an nou. "Muncitorul Sanitar" 1954, an.5, nr.1 (188) 1 ian.1954.
 14. Cuvintul deputatului acad.St.S.Nicolau . Lucrările Sesiunii Marelui Adunări Naționale în "România Liberă, 22 aprilie 1954.
 15. Cu prilejul centenarului nașterii lui Victor Babes. Narodno-democraticescaia Romania, 17 mai 1954.
 16. Sprijinul dat de știința sovietică pentru dezvoltarea inframicrobiologiei în R.P.R. Analele Rom.Sov., Med.Gen. 1954, nr.7, mai-iunie.
 17. Urma poporului polonez noi succese în construirea socialismului. "Apărarea patriei", 1954, nr.170, 22 iulie.
 18. Destinderea încordării internaționale - cerința zilelor noastre. "Contemporanul", 23 iulie 1954.
 19. Amintiri despre Victor Babes. "Steagul Roșu", 17 iulie 1954.
 20. Victor Babes, - un mare savant al poporului român, "Scinteia", 18 iulie 1954.
 21. Victor Babes, prefață la vol.I al "Operelor alese" (în rom. și extrase în l.franceză).
 22. Un grand savant roumain. "Roumanie Populaire", nr.2, Juillet 1954.
 23. Realizările științifice din domeniul medicinei în țara noastră în cei zece ani de la eliberare. (pt. Medinfins-Eti Babocil. iulie 1954. (text francez publicat în l.chineză. 1954).
- M.CAJAL
24. Victor Babes (cu prilejul centenarului nașterii sale) Radio București, iulie 1954.
 25. Victor Babes militant social. S.R.S.C., iulie 1954.
 26. Cum ne apărăm de virusuri și microbi. S.R.S.C., 5 iulie 1954.
 27. Victor Babes - un mare savant al poporului nostru. "Agricultura Nouă", 1954, an.I, nr.26, p.2.
 28. Triumful păcii depinde de noi toți. "România liberă", 1954, an.XII, nr.316, p.2.

- 434 -

10. Tradițiile umanitare ale științei medicale și rolul personalității sanitar în zilele noastre. Congr.internat.al studenților (UIS). Conferința ținută la I.M.F. 12 sept.1952.
11. Cuvîntare referitoare la "Conferința de presă a Com.Int. a oamenilor de știință pentru cercetarea faptelor în legătură cu războiul bacteriologic. Radio, 18 sept. 1952.
12. Lupta contra microbilor. S.R.S.C., 22 sept.1952.
13. Cuvîntare, ținută cu prilejul discuției legii pentru alegerea de deputați. Marea Adunare Națională, 24 sept. 1952.
14. Ajutorul dat de știința medicală sovietică. Sec.St.Med. Acad.R.P.R., 14 oct.1952.
15. Cercetări sovietice în poliomielită. I.S.R.S. - la Inst. Cantacuzino, 17 nov.1952.
16. Cuvînt de deschidere la ses. pavloviană. Acad.R.P.R., Sect. St.Med., 18 dec.1952.
17. Dimitrie Iosipovici Ivanovschi, părintele inframicrobiologiei. S.S.M. Sec.de microbiologie, 1952. Publicat în St. cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 2 1-2, 7-17.
18. Impotriva odiosului război bacteriologic declanșat de barbarii americani în Coreea. "Noamnia Liberă", 11 martie 1952.
19. Să înceteze crima fără de seamă a imperialiștilor. "Universul", 19 martie 1952.
20. Cauza dreaptă și sfîntă a lui Beloiannis va triumfa. "Scintila tineretului", 5 aprilie 1952.
21. Războiul bacteriologic, O nouă crimă a imperialiștilor americani. "Pentru patrie", mai 1952, nr.6/6, p.26.
22. Libertate neclintitului luptător pentru onoare și independența Franței. "Universul", 8 iunie 1952.
23. Congresul popoarelor pentru apărarea păcii. "Știință și cultură", 1952, nr.12, 112.
24. Marele savant patriot Victor Babeș. Colecția S.F.S.C., nr. 56, 52 pag. 6 fig.

1953

ACAD.ST.S.NICOLAE

1. Constantin Levaditi. Acad.R.P.R., Sect.st.med., 1 oct.1953, publicat în "Contemporanul", 16 oct.1953.
2. Știința sovietică, sprijin pretios în activitatea științifică medicală din țara noastră. Radio București, oct. 1953.
3. Cuvîntare în legătură cu măsurile plenarei lărgite a C.C. P.M.R. Plenara raionului de Partid 1 Mai, 14 oct. 1953.
4. Marele savant Gh.Marinescu. "Contemporanul", 22 mai 1953.
5. Cercetarea științifică medicală în R.P.R.(pentru publicarea Ed.Limbi străine, 13 iunie 1953).
6. Strălucite perspective pentru dezvoltarea științei. "Viața Capitalei", an.IV, nr.1318, 22 august 1953.
7. Savanta Olga Lepesinscaia. "Informația București", 1 sept. 1953.
8. Condiții mai bune de muncă pentru cercetătorii științifici. "Viața capitalei", 22 sept.1953. Difuzat prin radio.
9. Marele savant patriot român Victor Babeș. Articol pt.Min. Externe. 16 oct.1953.
10. Constantin Levaditi. pt. Bul.Acad.R.P.R., 12 nov.1953.
11. Dezvoltarea științelor medicale în R.P.R.pentru "Roumanie Nouvelle", 29 nov.1953.
12. Le effort de en in Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R. - "Muncitorul Sanitar"
- N. CAJAL
13. Ce sînt și la ce folosesc serurile și vaccinurile. S.R.S.C. 24 ian.1953.
14. Turbarea la om și animale. S.R.S.C. 25.XI.1953.
15. Penicilina, Radio București, ian.1953.

1951

ACAD. ST. S. NICOLAU

1. Dușmanii și prietenii invizibili ai omului: microorganismele. Conferința ținută în cadrul Soc. R. S. C. la Ateneu, 28 feb. 1951 (cu 63 proiectii); la Tg. Mureș, 27 mai 1951 (cu 60 proiectii); publicată în Ed. Stat. Colecția S. R. S. C. nr. 34 (14 fig. 44 pag.).
2. Premiile Stalin. Premiile păcii și ale construirii comunismului. La Casa Prieteniei Romino-Sovietice, Sala Orfeu 2 aprilie 1951; ARLUS la Tg. Mureș, sala Palatului Culturii 25 mai 1951.
3. Inframicrobiologia în R. P. R. - La inaugurarea Institutului de inframicrobiologie, 7 iulie 1951, publicat în St. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, pp. 13-26.
4. Aspecte din activitatea Academiei R. P. R. Radio București (Actualități culturale) 18 oct. 1951.
5. Victor Babes, cercetător în inframicrobiologie. Academia R. P. R., comemorarea a 25 ani de la moartea lui V. Babes, noiembrie 1951.
6. Marele savant patriot Victor Babes. S. R. S. C., sala Dalles, 15 nov. 1951 (27 foto. proiectii).
7. La luptă pentru îndeplinirea hotărârilor Consiliului Mondial al Păcii. "Știința", 1 martie 1951.
8. Cu prilejul aniversării a 30 de ani de la înființarea Partidului. Articoll pentru volumul cu acest titlu, 4 aprilie 1951.
9. Popes în casa amintirilor. "Viața sportivă", 7 iulie 1951.
10. Institutul de inframicrobiologie al Academiei R. P. R. "România Liberă", 9 august 1951.
11. Santașul atomic nu mai poate intimida pe nimeni. "Universul", 19 oct. 1951.
12. Să salvăm viețile luptătorilor greci pentru pace! "România Liberă", 11 nov. 1951.
13. Victor Babes, un strălucit savant al poporului nostru. "Contemporanul", 16 nov. 1951.

14. Un grand savant roumain, Victor Babes. Bull. d'Information. Agorpres, 7 dec. 1951, nr. 47, pp. 9-11; idem. în edițiile engl. și germ.

15. Prima virus văzut la microscopul electronic în țara noastră. Material adresat tov. Ch. Ceaușescu de j cu prilejul împlinirii a 50 de ani. Nov. 1961.

N. CAJAL

16. Ce este gripa și cum ne ferim de ea. Conf. S. R. S. C., 4 dec. 1951.

R. PORTOCALA

17. Cercetări asupra hepatitelor epidemice. La inaugurarea Institutului de inframicrobiologie, 12.VII.1951.

1952

ACAD. ST. S. NICOLAU

1. Cuvînt de deschidere. Congresul internațional al microbiologilor Budapesta, 8-10 ian. 1952.
2. Săptămîna mondială a tineretului. Radio București, 24 martie 1952.
3. Protest împotriva asasinării lui Nikos Belocianu. Radio, 31 martie 1952.
4. Răspunsul tov. Stalin la 4 întrebări puse de redactori americani. Radio București, 4 aprilie 1952.
5. Institutul Dr. I. Cantacuzino. Cuvîntare la sedința de reorganizare a Institutului Cantacuzino, aprilie 1952.
6. Conferință la deschiderea ciclului de conferințe despre Pavlovism (cu prilejul întoarcerii din călătoria de studii în U. R. S. S. a unor membri ai Sec. științ. med. a Acad. R. P. R. la I. S. R. S., aprilie 1952.
7. Zilele medicale romino-sovietice. Sec. științ. med. Acad. R. P. R., 16 aprilie 1952.
8. Războiul bacteriologic - armă feroce pusă de către imperialistii americani în slujba încercărilor nesăbuite de dominație mondială. Radio București, 18 iunie 1952. "Almanahul" S. R. S. C., 12 sept. 1952.
9. Viața și opera lui Avicena. Academia R. P. R. la comemorarea a 1000 de ani de la nașterea lui Avicena. Rev. St. Med., med. intern., 1952, 5, 8, 1-6.

- 430 -

CONFERINTE, RAPORTE, ARTICOLE

1949

ACAD.ST.S.NICOLAU

1. Comemorarea mortii lui Lenin. La Institutul de Studii Romino-Sovietic, 20 ianuarie 1949.
2. Lupta pentru pace si cultura. Conferință ținută la "Uzanele Lăminorului", 14 iunie 1949.
3. Asupra hotărârii Prezidiului Acad.R.P.R. privitor la orientarea ideologică a cercetărilor științifice în R.P.R. Conferință ținută la Radio București, iulie 1949.
4. Care trebuie să fie activitatea științifică în R.P.R. în lunaș rezoluției Acad.R.P.R. din 28 iunie 1949. Conferință ținută la Radio București, 7 iulie 1949.
5. Cîteva figuri luminoase ale științei medicale românești. Universitatea Radio, 6 oct.1949.
6. Cuvînt de întîmpinare a zilei de 7 noiembrie. Sed.festivă a Sec.șt.med. Acad.R.P.R., 26 oct.1949.
7. Raport asupra activității Institutului de Studii Romino-Sovietic. La Institutul de Stud.Rom.Sov., 3 iunie 1949.
8. "Congresul pentru pace si cultura al intelectualilor din R.P.R." Contemporanul, 15 feb. 1949.
9. Lupta împotriva cosmopolitismului va stimula creștea științifică în țara noastră. "România Liberă", 5 iulie 1949.
10. Impotriva cosmopolitismului fa știință. Ancheta noastră în legătură cu problemele ridicate de hotărîrea Prezidiului Acad.R.P.R. "Universul", 10 iulie 1949.
11. Pentru o justă orientare a activității noastre științifice. "Gazeta învățămîntului", 15 iulie 1949.
12. Mesaj adresat Congresului Mondial al Tineretului. "Scinteia Tineretului", 1 sept. 1949.
13. Despre noul film sovietic realizat cu ocazia centenarului nașterii marelui savant-pat Iot I.P.Raviev. "Scinteia", 18 sept. 1949.
14. Sărbătorirea acad.prof.I.C.Glarhon, președintele Prezid. Marii Adunări Naționale. "Scinteia", 28 oct.1949; "România Liberă", 28 oct.1949; "Universul", 28 oct.1949; "Analele Acad.R.P.R.", 1948-1949, p.366-371.

- 431 -

1950

ACAD.ST.S.NICOLAU

1. În luptă pentru pace. La Radio București, 14 aprilie 1950.
2. Academia R.P.R. Contribuție la lichidarea cosmopolitismului în țara noastră și la orientarea justă a oamenilor de știință. Radio București, 23 mai 1950.
3. Zilele medicale Romino-Sovietice. Salutul prof.St.Nicolau 28, iunie 1950.
4. Comemorarea acad.Gh.Nicolau. La Școala Politehnică, iunie 1950.
5. Lupta pentru pace. Comitetul național pentru pace, 20 iulie 1950.
6. Salutul șefului delegației R.P.R. la sedința de deschidere a celui de al 6-lea Congres al microbiologilor cehoslovaci 24 sept.1950.
7. Cuvîntul delegației R.P.R. la închiderea celui de al 6-lea Congres al microbiologilor cehoslovaci, 28 sept.1950.
8. Cuvîntare cu prilejul vizitei acad.Bikov la Sec.St.Med. a Acad.R.P.R., oct.1950.
9. Comemorarea Marii Revoluții Socialiste din octombrie. Academia R.P.R. oct.1950.
10. Pentru eliberarea tovarășului Dennis ! "Scinteia", 20 mai 1950.
11. Deschiderea sesiunii științifice a Academiei R.P.R. "Scinteia", 5 iunie 1950.
12. Membrii Academiei R.P.R. au cinstit memoria povestitorului Ion Creangă și a luptătorului Ștefan Stîncă. "Opinia Iași", 9 iunie 1950 și "Lupta Moldovei", 9 iunie 1950.
13. Oamenii de știință din R.P.R. în luptă activă pentru apărarea păcii. "Știință și tehnică" pentru tineret, an.II, nr.16, sept.1950, p.3-4.
14. Mari cuceriri ale științei biologice sovietice. "Scinteia" 2 noiembrie 1950.
15. Vladimir Petrovici Filatov. Omul și opera. În "Sărbătorirea academicienului Vladimir Petrovici Filatov la împlinirea vîrstei de 75 ani, Ed.Acad.R.P.R. 1950, pp. 3-18.

-428-

nunțit de relațiile cu alte virusuri, sau flora microbiană de asociație, ritmul de înmulțire, sensibilitatea față de agenții fizici, chimici și biologici. Cercetările în vederea transformării dirijate a caracterelor virusului pestei porcine, prin cultivarea lui pe alte specii de animale, ocupă un loc însemnat în acest capitol.

Capitolele privind studiul clinic, anatomopatologic și diagnostic sînt îmbogățite cu observațiile și constatările proprii ale autorilor, iar materialul iconografic, care însoțește aceste capitole, ajută în modul cel mai bun posibil cunoașterea evoluției clinice, foarte adesea polimorfă, ca și modificările anatomo-patologice, consecință a acțiunii virusului pur ori asociat cu germeni secundari.

Studiul imunității și profilaxiei specifice este larg dezvoltat, cuprinzînd multe detalii privind prepararea, proprietățile și modul de folosire al produselor biologice antipestoase porcine.

Capitolul de profilaxie generală analizează, din punct de vedere epizootologic și dă indicații prețioase în ajutorul prevenirii și combaterii acestei viroze, mai ales în condițiile de creștere și cazare din țara noastră.

14. "OPERE ALESE" V. BABES, vol.II (sub îngrijirea unui comitet de redacție alcătuit din: acad.St.S.Nicolau, M. Babeș, Fl.Horodniceanu) Ed.Acad.R.P.R., 1959, 896 pag.
 15. A.GRINTESCU, C.IACOB Boli transmisibile de la animal la om. Ed.Acad. R.P.R. 1959, 489 pag. 85 fig. 4 planșe.
- Lucrarea reprezintă u. studiu monografic asupra bolilor specifice animalelor pentru care este receptiv și omul, boli numite în mod uzual și zoonoze. Pe lângă cele cîteva viroze și bacterioze care se înțelegeau pînă acum sub această denumire, azi se cuprind toate virozele

- 429 -

și bacteriozele alături de micozele și bolile parazitare cu sursă animală care amenință colectivitățile umane.

Materia este organizată după criteriul agentului cauzal iar în partea introductivă se fac considerații generale asupra rolului pe care îl dețin focarele naturale asupra surselor de infecție și infestație obișnuite, a caracteristicilor lor epizootologice și epidemiologice precum și asupra principiilor care stau la baza profilaxiei acestor boli.

Iconografia este în cea mai mare parte originală. Bibliografia conține peste 750 indicații.

- 426 -

pe baza datelor din literatură și experiență proprie a autorului, metodică generală a diagnosticului inframicrobiologic (utilizarea unui laborator de inframicrobiologie, recoltarea și transportarea materialului infecțios, tehnicile de izolare și identificare a inframicrobilor pe animale de laborator, ouă embrionate și culturi celulare, conservarea inframicrobilor, tehnicile de examinare microscopică a inframicrobilor și a modificărilor histopatologice specifice, tehnici serologice, imunitatea încrucișată, reacția anafilactică, etc.), iar într-o a doua parte (7 capitole), posibilitățile de diagnostic al celor mai importante inframicrobioze umane (inframicrobioze eruptive, neuroviroze, inframicrobioze pulmonare, limfoviroze, hepatite epidemice, inframicrobioze venerice, viroze oculare).

Lucrarea cuprinde numeroase tehnici originale realizate în Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R., iar în fiecare capitol se înfățișează o serie de tehnici de diagnostic, după importanța lor, tablouri sinoptice precum și concluzii parțiale și generale.

Alături de o foarte bogată bibliografie, în volum sunt prezentate 117 desene și fotografii originale ce completează sugestiv textul.

12. A. DEREVICI Gripa, aspecte din problemă. Ed. Acad. R.P.R., 1958, 472 pag., 156 fig.

Monografie cuprinzând trei părți: date asupra microorganismului; interrelații ale celulei gazde cu virusul și date asupra macroorganismului.

În prima parte se prezintă datele privind clasificarea, compoziția chimică și structura biologică a virusului gripal, se expun date asupra toxigenezii, variabilității spontane și dirijate, precum și asupra multiplicității în condiții sinergice și antagonice.

În capitolele cuprinse în partea a 2-a se stabilesc relațiile dintre macro și microorganism, precizându-

- 427 -

se care sînt elementele care stau la baza reactivității organismului și componentelor acestei reactivități și asupra substratului histofiziologic nervos al reactivității. Se relevă importanța concepției nerviste a lui I.P. Pavlov.

În partea a 3-a se expun datele privind diferitele forme clinice; se insistă asupra modificărilor histopatologice determinate de virusul gripal cu proprietățile sale toxice și caracterul toxialergic al infecției gripale.

Imunitatea-e cercetată ca mecanism de instalare specificîndu-se diferenții factori ce intervin în imunogenază.

Profilaxiei antigripale îi este consacrată o analiză amănunțită a diferitelor tipuri de vaccinuri și de aplicare a acestora; de asemenea, se insistă asupra rezultatelor obținute; problema profilaxiei nespecifice este de asemenea amănunțit tratată.

Lucrarea prezintă o sinteză asupra acțiunii antigripale din R.P.R., dusă de colective din Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R. în colaborare cu Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale cu organele sanitare din teren în deosebi cu Sanepidurile orașelor Iași, București, Galați, Or. Stalin, Cluj, Tg. Mureș, Timișoara, Bacău.

În încheiere se aduc propuneri de organizarea unei profilaxii antigripale.

13. I. GHEORGHIU, S. MIHAITA, V. TOMESCU, I. MARINESCU, P. ONCIOIU SI M. POPA Festa porcînă, Ed. Acad. R.P.R., 1958, 299 pag. 29 fig., 8 tabl., 516 indicații bibliografice.

Festa porcînă, studiu monografic, aduce un aport real patrimoniului literar și îmbogățește substanțial cunoștințele de specialitate privind această viroză.

Lucrarea analizează și dezvoltă pe larg capitolul privitor la biologia agentului patogen, ocupîndu-se amă-

- 424 -

tulpini de virus al meningitelor primitive, apoi se tratează pe larg morfologia și imunitatea completându-se cu date referitoare la încercările de vaccinare.

Date epidemiologice obținute în cercetări personale relevă rolul vectorilor murini a căror stăpînire este absolut necesară pentru combaterea acestor viroze.

9. ACAD. ST. S. NICOLAU Elemente de inframicrobiologie generală. Ed. Acad. R.P.R., 1956, 774 pag., 520 fig., 5 planșe,

După o introducere în studiul inframicrobiologiei, în care autorul delimitează domeniul acestei științe și dovedește uriașa ei însemnătate pentru patologia umană, animală și vegetală, se trece la analiza sistematică și documentată a genezei acestor microorganisme și a proprietăților lor, studiate cu cele mai moderne mijloace de investigație.

Se precizează astfel morfologia lor, stabilită prin diferite mijloace optice, începînd cu microscopul obișnuit și terminînd cu supermicroscopul electronoptic, structura și compoziția lor chimică și biologică.

Pentru a putea explica mai clar comportarea specială a acestor germeni în organismul uman, animal sau vegetal, autorul descrie cîteva elemente de tehnică experimentală, histopatologică și morfologică, uzuale în inframicrobiologie, ca și mijloacele de cultură a virusurilor în afara organismului, în oul de găină embrionat, în culturi de țesuturi și în tumori, metodă inițiată de autor împreună cu profesorul său C. Levaditi.

În capitolul VI, dedicat comportării inframicrobilor în organism, acad. Nicolau descrie afinitatea inframicrobilor pentru anumite țesuturi și organe și explică cauzele acestei afinități, care în realitate se rezumă la găsirea celor mai propice condiții de viață pentru germele parazit; descrie căile de răspîndire a virusurilor

- 425 -

în organism, mecanismul infecției virotice, modul de rezolvare a conflictului dintre inframicroorganism și organism, și urmările atât de interesante ale acestui conflict atât pentru organism, cit și pentru biologia germeului respectiv. Se explică astfel transformările suferite spontan de inframicrobi în condiții naturale sau în mod dirijat experimental.

Studiind urmările, pentru organism, ale infecției virotice, autorul descrie transformările celulelor și țesuturilor sub acțiunea diferiților inframicrobi, insușind foarte mult asupra incluziilor celulare și a semnificației lor, acceptate astăzi de toți cercetătorii.

10. ACAD. ST. S. NICOLAU Hepatitele infecțioase inframicrobiene. Ed. Acad. R.P.R. 1957, 73 pag., 188 indicații bibliografice.

Autorul face un studiu detaliat al celor 4 tipuri de hepatite infecțioase inframicrobiene umane pe care le desemnează ca entități nosologice diferite: Hepatita Botkin (hepatita epidemică inframicrobiană), hepatita scleroasă, hepatita cu virus nehemaglutinant și hepatita prin ser omolog (hepatita serică sau maldia lui Sergheev-Tarev).

De asemenea trece în revistă hepatitele umane și animale transmisibile prin artropode ca și hepatitele animale.

Bazat pe 15 ani de cercetări ale școlii românești de inframicrobiologie în domeniul hepatitelor epidemice virotice, ce sînt redată pe scurt în lucrare, autorul susține pluralitatea hepatitelor inframicrobiene, entități nosologice etiologic diferite, și face o sistematizare provizorie a lor.

11. N. CAJAL Diagnosticul de laborator al inframicrobielor umane. Ed. Acad. R.P.R., 1958, 585 pag., 117 fig.

Intr-o primă parte cuprinzînd 9 capitole, se expune

- 422 -

În capitolul I "Boala lui Botkin", capitolul II "Hepatita inframicrobiană sclerogenă" și III "Hepatita prin ser omolog", sînt prezentate după o scurtă expunere a aspectelor clinice și epidemiologice, rezultatele cercetărilor recente asupra agentului etiologic și caracteristicile leziunilor histopatologice ale fiecăreia din aceste hepatite.

Ultimul capitol este dedicat altor virusuri hepatice umane și animale. În încheiere este sintetizată, într-un tablou, întreaga problemă a hepatitelor inframicrobiene, așa cum apare ea în stadiul actual al cunoștințelor noastre.

Formularea acestui tablou sintetic reprezintă rezultatul cercetărilor efectuate în decurs de peste 18 ani de către școala românească de inframicrobiologie.

5. "OPERE ALESE" V. BABES, vol. I, (sub îngrijirea unui comitet de redacție alcătuit din: acad. St. S. Nicolau, M. Babeș, Fl. Horodniceanu) Ed. Acad. R. P. R. 1954, 640 pag.

6. M. BABES Bibliografia lucrărilor lui Victor Babeș, Edit. Acad. R. P. R., vol. 88 pag, 1954.

Lucrarea scoate la iveală peste 1.300 de publicații ale lui Victor Babeș, într-o sistematizare nouă, pe ani și materii, pentru a ușura cercetarea lucrărilor savantului român.

La sfîrșitul volumului figurează lista datelor mai importante bibliografice din viața lui Victor Babeș.

7. ACAD. ST. S. NICOLAU Cancer și virusuri. Cîteva considerații privitoare la ipoteza virotică a cancerului, Ed. Acad. R. P. R., 1955, 79 pag., 22 planșe, 89 indicații bibliografice.

Autorul aduce noi date asupra patogenizei proceselor tumorale sub influența agenților inframicrobieni, spri-

- 423 -

ținînd astfel ipoteza etiologiei virotice a cancerului.

Materialul prezentat este o sinteză a multiple cercetări personale de morfopatologie inframicrobiană și a datelor din literatură existente în acest domeniu.

Cartea cuprinde o scurtă introducere, în care autorul arată punctul de plecare al lucrării sale și anume, prezența în hepatita sclerogenă de pseudocelule gigante asemănătoare cu cea ce se descrieseră anterior în multe alte viroze.

În capitolul "Proliferări celulare, sub influența gemenilor inframicrobieni" se trece în revistă un număr de 23 viroze în care s-au descris proliferări celulare antitotice determinate în organism de activitatea gemenilor inframicrobieni.

În ultima parte a lucrării se discută și se interpretează fenomenul observat. Autorul crede că această proprietate de a incita la proliferare (proprietate "proliferigenă"), celulele țesutului pe care-l afectează, este o proprietate "quasi generală" a inframicrobilor, proprietate rezultată din nevoile metabolice a virusurilor, care cresc numai pe celule vii, și cu atât mai bine, cu cît celulele sînt mai tinere și în multiplicare activă.

Monografia cuprinde traducerea în limbile rusă și franceză a textului din limba română.

8. ADELINA DEREVICI Meningite virotice primitive. Ed. Medicală, 1955, 131 pag. 9 fig. 9 planșe, 224 ind. bibl.

După un istoric al meningitelor primitive cu încercări de sistematizare a grupelor ce se pot încadra între aceste viroze se face o descriere a diferitelor forme clinice și a posibilităților de diagnostic de laborator.

Se propune o clasificare după agentul etiologic.

Studiul experimental pe animale e prezentat după datele diverșilor autori și cercetări personale.

Alte capitole analizează proprietățile diferitelor

- 420 -

MONOGRAFII

1. + + Cercetări sovietice recente în domeniul gripei.
Ed. Acad.R.P.R. 1950, 82 pag., 5 tab., 25 indica-
ții bibliografice.

Studiu monografic bazat pe 25 lucrări ale autori-
lor sovietici în domeniul gripei până în anul 1950.

Materialul bibliografic a fost prezentat pe capi-
tole privind: I etiologia, patogenia, studiul experimen-
tal, anatomia patologică, imunologia și epidemiologia
gripei; II clinica acestei afecțiuni; III metode de diag-
nostic; și IV profilaxia și tratamentul bolii.

2. + + Cercetări sovietice recente în domeniul encefalite-
lor. Ed.Acad.R.P.R. 1950, 78 pag., 4 tab., 20 in-
dicații bibliografice.

Lucrarea este un studiu monografic legat de litera-
tura sovietică de specialitate până în 1950. Se trec în
revistă date privind encefalita scoțiană, sovietică, en-
cefalita din Bielorusia, encefalita de Extremul Orient a
U.R.S.S., encefalomielita acută umană, encefalita din
Djalanger și encefalomielita cailor din U.R.S.S.

În capitolul "Studii experimentale în problema en-
cefalitelor" se menționează lucrarea autoarei sovietice
R.M. Schoen, care a cultivat diferite virusuri encefali-
tice în tumori. De asemenea se menționează lucrarea ace-
stei autoare cu privire la formele latente ale encefali-
tei de St.Louis.

- 421 -

3. ADRIANA DERBYICI, RADU PORTOCALA, PETRA VASILESCU Cer-
cetări asupra poliedriei (grassaria, icterul) virusu-
melui de mătase Bombyx Mori. An.Acad.R.P.R., Seria
Științ.Med., 2, Mem.23, Ed.Acad.R.P.R. 1950, 132
pag.11 tabl., 20 fig. 4 planșe, 108 indicații bi-
bliografice.

Autorii au studiat unele aspecte privind proprie-
tățile virusului poliedriei, morfologia, structura, mul-
tiplicarea, modificările hematice, diagnosticul de labo-
rator, imunitatea.

4. ACAD.ST.S.NICOLAE Hepatite inframicrobiene. Ed.Academiei
R.P.R., 1954, 76 pag. 22 planșe, 140 indicații bi-
bliografice.

Autorul sintetizează propriile sale concepții, pe-
cit de originale, pe atât de fundamentate științific, asu-
pra pluralității hepatitelor umane și a virusurilor hepa-
titice. Concepția sa modernă se sprijină pe transformarea
biologică în natură a microbilor și inframicrobilor, sub
influența unor condiții noi ale mediului, realizate prin
intervenția a diferiți factori. Astfel, de la "icterul e-
pidemic" clasic, identificat cu "hepatita tip Botkin" cu
virus A, care a provocat marile epidemii din timpul ulti-
melor două războaie mondiale, autorul a ajuns să identifi-
ce "hepatita scleroză" cu virus C și "hepatita de virus
D nehemaglutinant", iar procesul de transformare naturală
a virusurilor este departe de a fi considerat terminat, el
fiind în plină evoluție. Alături de acestea se situează
variantele cu virus B "hepatita prin ser omolog" sau "boala
lui Sergheev și Tareev", transmisă accidental și fortuit
prin ser sau plasmă contaminată.

Se face o analiză a caracterelor fiecăruia dintre
aceste tipuri de hepatită, fundamentată de cercetările
școlii române de inframicrobiologie precum și de datele
din literatura modernă de specialitate.

Partea II-a

MONOGRAFII, CONFERINTE , RAPORTE ,
ARTICOLE

- 418 -

502. Acad.St.S.Nicolau, A.Stroe - Modificări histopatologice ale pielii în sueta miliară infantilă; incluziunile citoplasmice ce caracterizează aceste leziuni. An.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, mem.7, 145.
503. Acad.St.S.Nicolau, S.Mateescu - Economie la hrana animalelor de experiență. Rev.St.Med.ian.1951, 60.
504. N.Cajal, S.Mateescu, E.Lissievici, D.Sărățeanu - Cercetări etiologice în toxicoza epidemică infantilă (diareea epidemică a noului născut). Stud.cer.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 3-4, 175.
505. Acad.St.S.Nicolau, G.Balmuş, G.Marinescu, D.Sărățeanu. Cercetări asupra acțiunii compusului 2-3 dimercap-tanopropanol în intoxicațiile experimentale cu Pb la iepuri. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med.1952 2, 2, 481.
506. A.Derevici, A.Creşescu, D.Sărățeanu, Al.Bronițki, Al.Petrescu - Realizarea unui aparat transportabil pentru studiul activității nervoase superioare la om, după metoda Ivanov-Smolenski. Stud.cer.inframicrobiol., microbiol., parazitol.1953, 2, 3-4, 389.
507. M.Babes, S.Izack - Aportul lui Victor Babes la combaterea epidemiei de holeră din 1913. Comun.prezentată la Inst.Inframicrobiologie al Acad.R.P.R. 22-24 ian.1954.
508. G.Marinescu - Febra butonosă la copil. Pediatria, 1955, 2, 42.
509. G.Balmuş, G.Marinescu, E.Nastac - Rezultatele aplicării tetratonatului de sodiu la intoxicația saturnină experimentală. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1956, 2, 4, 937.
510. N.Cajal, M.Pascu - Inframicrobiozele conjunctivale. Lucrările celei de a II-a ses.științ.a I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 455.
511. A.Derevici, D.Sărățeanu, Al.Bronițki, M.Gruia, Al.Petrescu - Acțiunea unui medicament autohton (Bioveget)-având la bază stimulatori biogenetici de origine vegeta-

- 419 -

- lă. Lucrările celei de a II-a ses.științ. a I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 92.
512. G.Marinescu, A.Iebăşescu, A.Garibaldi- Sur la teneur en vitamine C du liquide céphalorachidien et du système nerveux au cours des maladies infectieuses. C.R.Acad.Sci.1957, 245, 1980.
513. M.Andreescu, C.Baba - Biosinteza fructozei 1,6 difosforice. Comun.prezentată la Inst.inframicrobiologie al Acad.R.P.R., 5 oct.1959.
514. R.Portocală, I.Samuel, G.Tîrnoveanu - Asupra prezenței incluziilor citomergice în glandele submaxilare ale nou-născutului. Al II-lea Congr.al microbiologilor maghiari, Budapesta, 22-26 sept.1959.

- 416 -

- bacililor tuberculoși lizați, injectați iepurilor pe cale intravenoasă; studiul naturii acestei monocitogeneze. An.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1949, 1, mem.6, 137.
483. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, A.Derevici, C.Surduan, N. Cajal - Intravasculoreacția cu tuberculină la bovidee, interpretată prin studiul megamononucleozei sanguine. Comun.prezentată la ses.științ.gen a Acad. R.P.R. iunie 1950, p.1001..
484. Acad.St.S.Nicolau, A.Derevici, S.Mateescu - Intoxicații profesionale detectate cu ajutorul megamononucleozei (anchete pe teren în regiuni industriale). Bul. științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 9, 1161.
485. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Sindrom megamononuclear provocat de eritemul solar. Rev.St.Med. 1950, 2, 1, 23.
486. R.Portocală, N.Cajal - Asupra activității toxice a tuberculină injectată iepurilor pe cale intramusculară; studiul sindromului megamononuclear consecutiv. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 127.
487. D.Sărățeanu - Megamononucleoza în difteria experimentală. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 9, 1173.
488. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Studiu asupra influențelor unor hormoni asupra a incidenței corpiilor lui Kurloff în singele periferic la cobai. Bul. științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1949, 1, 2, 111.
489. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Acțiunea unor enzime asupra corpiilor lui Kurloff. Bul.științ.Acad. R.P.R. Sect.St.Med. 1949, 1, 3, 313.
490. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Cercetări citochimice asupra corpiilor lui Kurloff. Bul.științ. Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1949, 1, 3, 323.
491. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Cercetări asupra constituției chimice a corpiilor lui Kurloff.

- 417 -

- Reuniunea de morfologie normală și patologică, București, iunie 1949.
492. A.Derevici, D.Sărățeanu, G.Kahane, M.Gruia, O metodă de laborator pentru diagnosticul pelagrei. Stud.cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 151.
493. A.Derevici, D.Sărățeanu, Al.Bronițki, M.Gruia, R.Ionășescu, C.Albu - Incercări de terapie experimentală în pelagra. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1953, 1, 1-2, 51.
494. A.Derevici, D.Sărățeanu, Al.Bronițki, M.Gruia, Al.Petrescu Rolul traumatismelor psihice ca factori ajutători în apariția pelagrei. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1953, 1, 1-2, 59.
495. G.Balauș, A.Ballai, V.Buțe - Cercetări asupra diabetului experimental la iepure prin alloxan. Bul.științ. Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 6, 625.
496. G.Balauș, M.Sepeanu, A.Ballai - Considerațiuni asupra modificărilor histopatologice în diabetul experimental la iepure prin alloxan. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1951, 2, 1, 37.
497. G.Balauș, A.Vătâșescu - Modificările elementelor figurate din sânge în cursul intoxicației cu alloxan la iepure. Ann.d'Endocrinologie, 1958, 19, 1, 50.
498. A.Derevici - Contribuțiuni la studiul gusei experimentale. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1949, 1, 6, 535.
499. A.Derevici - Contribution à l'étude de la zoo-endocrinologie, Recherches dans le domaine des hormones chez les invertébrés lépidoptères: Bombyx mori. Recueil d'études médicales, Bucarest 1949, 54.
500. Acad.St.S.Nicolau, B.Florian, M.Babeș - Despre gândirea filozofică a savantului Victor Babeș. Studii, 1950, 2, 47.
501. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal - Maladie inaparentă, enzootică cu germes necunoscut la iepure. Bul.științ.Acad. R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 4, 305.

- 414 -

462. N.Constantinescu, M.Duca, E.Duca, A.Vita - Cercetări asupra transmiterii virusului rujeolic la iepure și cobai. Cultivarea virusului în oul embrionat. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 3-4, 37.
463. St.Drăgănescu, R.Dinu, G.Marinescu, M.Sepeanu-Firică, O.Mitroiu - Manifestări nervoase în rujeolă. Studiu anatomicopatologic asupra meningoencefalitei rujeoloase. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 3-4, 119.
464. G.Marinescu, P.Stroescu, A.Abraham - Manifestări nervoase în cursul rujeolei. Aspect clinic. Stud. cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 3-4, 109.
465. Acad.St.S.Nicolau, N.Constantinescu, A.Toma - Profilaxia antimorbilooasă prin imunizarea locală, activă sau pasivă, a porții de intrare a virusului. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 3-4, 199.
466. M.Voiculescu, N.Nicolaescu, B.Dan, G.Marinescu - Pneumonia interstițială rujeolică. Stud.cerc.Pediatric, 1955, 2, 180.
467. G.Marinescu - Formes anatomo-cliniques de l'encéphalite au cours de la rougeole (à propos de 31 complications nerveuses suivies de 15 examens microscopiques) Al III-lea Congr.biol.lim.Bruxelles, 14-20 iulie 1957.
468. G.Marinescu - La myocardite au cours de la rougeole (Etude anatomo-clinique). Bull.Acad.Nat.Méd. 1958, 142, 9-10, 222.
469. I.Aderca - Cercetări recente asupra virusului rujeolei. Microbiol., parazitol. epidemiol. 1959, 4, 6, 481.
470. M.Voiculescu, G.Marinescu - Limfocitoza infecțioasă. Contribuțiuni asupra tabloului clinic: debutul encefalitic al bolii. Rev.St.Med. 1951, 4, 52.

- 415 -

471. C.Constantinescu, G.Marinescu, C.Palade - Mononucleoza infecțioasă la sugar - Pediatría, 1953, 4, 43.
472. M.Minculescu, N.Cajal, G.Marinescu, D.Botez, E.Liesievici, I.Acs - Cercetări clinice și experimentale în limfocitoza infecțioasă acută a copilului. Stud.cerc. Pediatría, 1955, 2, 236.
473. G.Marinescu - Limfocitoza infecțioasă acută. Probleme de inframicrobiologie. 1956, Edit.Med.București, 215.
474. G.Marinescu, E.Sprincenatu-Docșa - Aspectele mononucleozei infecțioase la copil. Comun.prezentată la Inst. inframicrobiologie al Acad.R.P.R. 5 martie 1956.
475. D.Sărățeanu - Mononucleoza infecțioasă. Probleme de inframicrobiologie, 1956, Edit.Med. București, 184.
476. D.Sărățeanu - Diagnosticul serologic al mononucleozei infecțioase. Microbiol., parazitol., epidemiol. 1959, 2, 175.
477. A.Derevici, R.Portocală, P.Vasilescu - Cercetări asupra poliedriei (grasseria, icterul) viernelui de mătase Bombyx mori. An.Acad.R.P.R., Sect.St.Med. 1950, 2, mem.23, 713.
478. A.Derevici, E.Soru, H.Vainer - Studiul cromatografic al virusurilor. Studiul aminoacizilor componenți ai virusului poliedriei viernelui de mătase Bombyx mori. Comunicările Acad.R.P.R. 1951, 2, 9-10, 645.
479. N.Cajal, P.Vasilescu - Studiu asupra sindromului sanguin megamononuclear declanșat de intoxicația difterică. Bul.stint.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1959, 1, 3, 317.
480. Acad.St.S.Nicolau - Evidența intoxicațiilor prin studiul megamononucleozei. An.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1949, 1, mem.1, 1.
481. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal, S.Mateescu - Utilizarea studiului megamononucleozei pentru depistarea intoxicațiilor profesionale. Medicina Română, 1949, 4, 9, 139.
482. R.Portocală, N.Cajal - Asupra activității monocitogene a

- 412 -

Aceste cercetări au scopul de a semnaliza, pentru prima dată, prezența în țara noastră a bolii cu incluzii citomegalice la noi născuți.

- 413 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

455. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Colorabilități et morphologie du virus oulien obtenu par ponction parotidienne. Recueil d'études médicales, Bucarest 1959, 189.
456. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Incluzii citoplasmice în celule din saliva umană, atât la bolnavii de parotidită epidemică, cât și la indivizii normali. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 5, 411.
457. I.Friedman, I.Samuel, T.Săndulescu -
"Treți tulpini de virus urlian izolate din lichidul cefalorahidian provenit de la bolnavi cu parotidita epidemică. Comunicările Acad.R.F.R. 1955, 2, 9, 1385.
458. I.Samuel, I.Friedman, R.Wiegler, T.Săndulescu -
Reacția de fixare a complementului în diagnosticul infecțiilor urliene. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 3, 387.
459. I.Friedman, I.Samuel, R.Wiegler, T.Săndulescu -
Valoarea comparativă a reacțiilor serologice în infecția urliană. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 4, 571.
460. I.Samuel -
Isolarea virusului urlian din lichidul cefalorahidian. Studiul tulpinilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 51.
461. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal, M.Sepeanu, G.Marinescu - Prezența corpusculilor elementari specifici în lacrimi în mucus și în amprentele enantemului lui Filatov-Köplik la bolnavii de rujeolă. Lucrările Ses.gm. științ.Acad.R.P.R., 2-22 iunie 1950, p.1339.

- 412 -

Aceste cercetări au scopul de a semnală, pentru prima dată, prezența în țara noastră a bolii cu incluzii citomegalice la noi născuți.

- 413 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

455. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Colorabilită et morphologie du virus ourlien obtenu par ponction parotidienne. Recueil d'études médicales, Bucarest 1959, 189.
456. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Incluzii citoplasmice în celule din saliva umană, atât la bolnavii de parotidită epidemică, cât și la indivizii normali. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 5, 411.
457. I.Friedman, I.Samuel, T.Săndulescu - Trei tulpini de virus urlian izolate din lichidul cefalorahidian provenit de la bolnavi cu parotidita epidemică. Comunicările Acad.R.P.R. 1955, 2, 9, 1385.
458. I.Samuel, I.Friedman, R.Wiegler, T.Săndulescu - Reacția de fixare a complementului în diagnosticul infecțiilor urliene. Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol.,parazitol.1957, 8, 3, 387.
459. I.Friedman, I.Samuel, R.Wiegler, T.Săndulescu - Valoarea comparativă a reacțiilor serologice în infecția urliană. Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol.,parazitol. 1957, 8, 4, 571.
460. I.Samuel - Izolarea virusului urlian din lichidul cefalorahidian. Studiiul tulpinilor. Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol.,parazitol. 1958, 2, 1, 51.
461. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal, M.Sepeanu, G.Marinescu - Prezența corpusculilor elementari specifici în lacrimi în mucus și în amprente enantemului lui Filatov-Köplik la bolnavii de rujeolă. Lucrările Sec.gem.științ.Acad.R.P.R., 2-22 iunie 1950, p.1339.

- 410 -

derei și a puterii de muncă, iar la copiii distrofici o creștere a turgorului și a greutateii.

512. G. MARINESCU, A. ISBĂȘESCU, A. GARIBALDI Sur la teneur en vitamine C du liquide céphalo-rachidien et du système nerveux au cours des maladies infectieuses. C.R. Acad. Sci. 1957, 245, 1980.

Dozajul vitaminei C în lichidul cefalo-rachidian și țesutul nervos din regiunea cortico-frontală, în cursul diferitelor afecțiuni cu manifestări nervoase variabile (30 cazuri), a scos în evidență o scădere considerabilă a valorii locale a acestei vitamine.

S-a putut observa o disociere între valoarea albuminorahiei, martor de hiperpermeabilitate a membranei capilare și conținutul local în acid ascorbic.

În toate cazurile, în afară de o tumoră cerebrală, scăderea conținutului în acid ascorbic a sistemului nervos a fost întovăruită, de asemenea, de o reducere a valorii acestei vitamine și în celelalte organe, în special în suprarenale.

Se conchide asupra necesității administrării judicioase, în doze masive, a acidului ascorbic, având în vedere apărarea organismului și protecția locală a sistemului nervos contra toxi-infecțiilor.

513. M. ANDREESCU, C. BABA Biosinteza fructozei 1,6 difosforice. Com. prezentată la Inst. Inframicrobiologie al Acad. R.P.R., 5 oct. 1959.

Descoperită de Harden Young în fermentația alcoolică a cerealelor, fructoza 1,6- difosfat este preparată pentru prima dată din zahărul de trestie invertit și esterificat cu acidul fosforic, sub acțiunea catalitică a enzimelor.

Acest ester de importanță principală în reacția de dozare a activității aldolazei serice - testul aldolazei - din cursul hepatitelor epidemice inframicrobiene,

- 411 -

preocupă îndeosebi clinicile de boli infecțioase.

Sinteza fructozei 1,6- difosfat de bariu a fost realizată de noi prin esterificarea directă a fructozei sub acțiunea enzimelor specifice, obținute din drojdia de bere; în felul acesta se evită invertirea zahărului din trestie și fosforizarea dextrozei rezultate.

Esterificarea a fost făcută cu un amestec de fosfat disodic (0,25 m) și fosfat monopotasic (0,1 m) la 37°, până ce tot disponibilul fosforic se leagă de fructoză (3 h); sterilizarea esterului se face cu o sare de bariu (acetat).

Valoarea activă a preparatului a fost determinată prin metoda de comparare propusă de noi, întrebându-ne ca etalon: o fructoză-difosfat "standard", iar ca specific reacțiile de cataliză a aldolazei și de culoare cu 2-4 dinitro-phenil-hidrazinei. Metoda indirectă de dozare a fructozei 1,6- fosfat nu se poate aplica la produsul biologic din cauza conținutului său în esteri primari (fosfați).

Procedul nostru de sinteză asigură un randament de producție de 33%, calculat în fructoză-difosfat de bariu pur; din zahărul de trestie se obține numai 10%.

514. R. PORTOCALA, I. SAMUEL, G. TIRNOVEANU Asupra prezentei incluziilor citomegalice în glandele submaxilare ale nou-născuților. Al II-lea Congr. al microbiologilor maghiari, Budapesta, 22-26 sept. 1959.

În glandele submaxilare recoltate de la 32 noi născuți morți de diferite afecțiuni, au putut fi găsite în evidență în 4 cazuri prezenta incluziunilor citomegalice intranucleare în interiorul celulelor puternic hipertrofiate. Procentajul cazurilor pozitive, găsite cu ocazia acestui studiu este de 12,5%, superpozabil cu rezultatele altor autori.

IP

- 408 -

Inovațiile și descoperirile făcute de Babeș cu acest prilej sînt prezentate în ansamblul lor. Ele au dus la înălbirea metodei românești - după propria lui expresie - de combatere a holerei, atît în laborator, cît și pe teren.

Se arată motivele care au determinat cercurile conducătoare, la începutul secolului al XX-lea, să dispună sfaturile adevăraților oameni de știință în combaterea eficace a epidemiilor.

508. G. MARINESCU Febră butonoasă la copil. Pediatria, 1955, 2, 42.

Se semnalează primele cazuri de febră butonoasă la copil, în țara noastră.

Tabloul clinic este mult mai benign decît la adult; febra este în general mai scurtă (sub 10 zile), iar erupția îmbracă un aspect papulonodular mai discret.

Deși copiii stau mai des în contact cu oșinii purtători de căpușe, totuși incidența febrei butonoase la această vîrstă este mai mică, fie din cauza existenței unor forme fruste, ce pot trece neobservat, fie confuziei cu alte boli cu erupție asemănătoare (eriteme toxice, eritem polimorf, eritem nodos, erupții de natură alimentară sau medicamentasă, în special sulfamidice, rujeolă, tifos exantematic).

509. G. BALMUS, G. MARINESCU, E. NASTAC Rezultatele aplicării tetracionatului de sodiu la intoxicația saturnină experimentală. Bul. științ. Acad. R.P.R. Sect. St. Med. 1956, 8, 4, 937.

Acțiunea favorabilă a unor compuși chimici cu bază de sulf în intoxicațiile cu metale grele, a determinat verificarea eficacității tetracionatului de sodiu în intoxicația experimentală cu Pb la iepure.

Diferitele loturi de iepuri au fost intoxicate fie

- 409 -

pe cale gastrică (prin sondă), fie direct în furaje cu CO_2Pb , iar soluția apoasă de tetracionat (3%, 5%, 8% și 10%) a fost administrată pe cale subcutanată sau intravenoasă.

În general, în intoxicațiile moderate, animalele tratate supraviețuiesc într-o proporție de 3 ori mai mare decît animalele netratate; în formele grave tetracionatul rămîne fără efect.

Se conchide că administrarea tetracionatului de Na ar fi indicată în saturnismul uman, mai ales considerîndu-se faptul că la om această toxicoză este mai puțin intensă decît la animalul de experiență.

510. N. CAJAL, M. PASCU Inframicrobiorele conjunctivale. Lucrările celei de a II-a ses. științ. a I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 455.

Pe baza unui bogat material documentar, precum și pe cercetarea a numeroase frotiuri conjunctivale preluate de la bolnavi cu diferite afecțiuni virotice, se prezintă un amplu referat asupra virozelor cu răsănit conjunctival, încercîndu-se și o clasificare a lor.

511. A. DEREVICI, D. SARATEANU, AL. BRONITKI, M. GRUIA, AL. PETRESCU Acțiunea unui medicament autohton (Bioveget) - avînd la bază stimulatori biogenetici de origine vegetală. Lucrările celei de a II-a ses. științ. a I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 92.

Ca aplicare practică a concepției lui Filatov privind producerea stimulatorilor biogenetici în țesuturi pe cale de a muri, s-a preparat un medicament din lucernă, care are la bază acești stimulatori. Produsul denumit Bioveget, a fost experimentat în diferite clinici pe adulți și sugari.

După administrare, s-a constatat o stimulare a funcțiilor vegetative, o creștere a poftei de mîncare, a pon-

- 408 -

Inovațiile și descoperirile făcute de Babeș cu acest prilej sunt prezentate în ansamblul lor. Ele au dus la înălbirea metodei românești - după propria lui expresie - de combatere a holerei, atât în laborator, cât și pe teren.

Se arată motivele care au determinat cercurile conducătoare, la începutul secolului al XX-lea, să disprețuiască sfaturile adevăraților oameni de știință în combaterea eficace a epidemiilor.

508. G. MARINESCU Febra butonoasă la copil. Pediatria, 1955, 2, 42.

Se semnalează primele cazuri de febră butonoasă la copil, în țara noastră.

Tabloul clinic este mult mai benign decât la adult; febra este în general mai scurtă (sub 10 zile), iar erupția îmbracă un aspect papulonodular mai discret.

Deși copiii stau mai des în contact cu oșinii purtători de căpușe, totuși incidența febrei butonoase la această vîrstă este mai mică, fie din cauza existenței unor forme fruste, ce pot trece neobservat, fie confuziei cu alte boli cu erupție asemănătoare (eriteme toxice, infecțioase, eritem polimorf, eritem nodos, erupții de natură alimentară sau medicamentasă, în special sulfamidice, rujeolă, rușeolă, tifos exantematic).

509. G. BALMUS, G. MARINESCU, E. NASTAC Rezultatele aplicării tetratationatului de sodiu la intoxicația saturnină experimentală. Bul. științ. Acad. R.P.R. Sect. St. Med. 1956, 2, 4, 937.

Acțiunea favorabilă a unor compuși chimici cu bază de sulf în intoxicațiile cu metale grele, a determinat verificarea eficacității tetratationatului de sodiu în intoxicația experimentală cu Pb la iepure.

Diferitele loturi de iepuri au fost intoxicate fie

- 409 -

pe cale gastrică (prin sondă), fie direct în furaje cu CO_2Pb , iar soluția apoasă de tetratationat (3%, 5%, 8% și 10%) a fost administrată pe cale subcutanată sau intravenoasă.

În general, în intoxicațiile moderate, animalele tratate supraviețuiesc într-o proporție de 3 ori mai mare decât animalele netratate; în formele grave tetratationatul rămîne fără efect.

Se conchide că administrarea tetratationatului de Na ar fi indicată în saturnismul uman, mai ales considerîndu-se faptul că la om această toxicitate este mai puțin intensă decât la animalul de experiență.

510. N. CAJAL, M. PASCU Inframicrobiocelule conjunctivale. Lucrările celei de a II-a ses. științ. a I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 455.

Pe baza unui bogat material documentar, precum și pe cercetarea a numeroase froturi conjunctivale preluate de la bolnavi cu diferite afecțiuni virotice, se prezintă un amplu referat asupra virozelor cu răspuns conjunctival, încercîndu-se și o clasificare a lor.

511. A. DEREVICI, D. SARATEANU, AL. BRONITKI, M. GRUIA, AL. PETRESCU Acțiunea unui medicament autohton (Bloveget) - avînd la bază stimulatori biogenetici de origine vegetală. Lucrările celei de a II-a ses. științ. a I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 92.

Ca aplicare practică a concepției lui Filatov privind producerea stimulatorilor biogenetici în țesuturi pe cale de a muri, s-a preparat un medicament din lăcrămă, care are la bază acești stimulatori. Produsul denumit Bloveget, a fost experimentat în diferite clinici pe adulți și sugari.

După administrare, s-a constatat o stimulare a funcțiilor vegetative, o creștere a poftei de mîncare, a pom-

- 404 -

tilnitate la nivelul bronhiolilor sau în jurul vaselor.

În nici un caz nu au putut fi puse în evidență incluzii celulare sau microorganisme vizibile.

Animalele purtătoare de asemenea leziuni s-au comportat perfect normal, reprezentând nici un simptom morbid.

Studiind leziunile pulmonare cronice la un lot de iepuri la care s-a urmărit și formula leucocitară, s-a putut constata existența unui oarecare paralelism între prezența acestor leziuni și existența unei mononucleoze, în special a unei limfocitoze.

Aceste date au făcut pe autori să se întrebe dacă nu poate exista un raport între limfocitoza sanguină și leziunile pulmonare.

Cresterea acestor leziuni, mărturie ale unei maladii clinic inaparente, permite evitarea unor erori de interpretare în cursul experimentațiilor pe iepure.

502. ACAD.ST.S.NICOLAU, A.STROE Modificări histopatologice ale pielii în sueta miliară infantilă; incluziunile citoplasmice ce caracterizează aceste leziuni. An.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, mem.7, 145.

În sueta miliară infantilă leziunile tegumentare încep în derm, de unde se extind la stratul lui Malpighi. Apar fenomene de degenerescență ale celulelor epiteliale însoțite de o infiltrație masivă cu leucocite, în special cu polinucleare. Se formează microvezicule, uneori micropustule intraepiteliale; acestea confluează și constituie elementul eruptiv care se exteriorizează prin distrugerea stratului cornos epitelial care îl desparte de exterior.

În leziunile pielii, datorite virusului suetei miliară infantile, în celulele epiteliale se găsesc incluzii citoplasmice. Colonii de inframicrobi sau sadii de "pre-incluzii" (probabil germeni /glutinași mai nu s-au mai puțin degenerați), pot exista în stratul malpighian

- 405 -

și în leucocitele de infiltrație și în special în celulele mari mononucleare. Aceste din urmă formațiuni intraprotoplasmice pot fi găsite și în celulele de infiltrație din derm.

Ansamblul leziunilor provocate în piele de virusul suetei - fiindcă numai un virus poate ocasiona incluzii asemănătoare - diferă de alterațiile prilejuite în tegument de virusul vaccinal, zosterian, varicelos sau herpetic.

503. ACAD.ST.S.NICOLAU, S.MATEESCU Economie la hrana animalelor de experiență. Rev.St.Med. ian.1951, 60.

În hrana animalelor de laborator, unul dintre alimentele de bază este ovăzul. Se știe însă că din grăunțele date animalelor, cel puțin 50% rămân nefolosite fiind risipite de animale în cușcă, amestecate cu dejecțiile și apoi aruncate.

Se propune o formulă care permite înglobarea grăunțelor într-o pastă cărăia și se dă o formă adecuată (drugi), ce după desicație poate fi distribuită ca bucăți solide de aliment. Din alimentul dat sub această formă, animalele pot roade drugii până la ultima bucată.

În formula propusă, intră grăunțe de ovăz (sub formă strivită și întreagă), tărâțe de grâu și apă.

504. N.CAJAL, S.MATEESCU, E.LISSIEVICI, D.SARATEANU Cercetări etiologice în toxicooza epidemică infantilă (diareea epidemică a noului născut). Stud.cerc.inframicrobiol. microbiol., parazitol. 1952, 2, 3-4, 175.

Cercetările efectuate în 22 cazuri de toxicooză epidemică infantilă (diareea epidemică a noului născut) au demonstrat prezența virusului gripal tip A în spălături nazofaringiene (7 cazuri) și în fecale (8 cazuri). De la 9 cazuri s-a reușit izolarea pe șoarece a virusului gripal care a fost tipat ca virus A PR.8.

- 402 -

498. A.DEREVICI Contribuții la studiul gusei experimentale.
Bul.științ.Acad. R.P.R. Sect.St.Med. 1949, 1,6,535

Se cercetează acțiunea guseigenă a verzei pe iepuri utilizându-se pentru aprecierea rezultatelor testul ponderal Rowland și Parkes, care consideră ca unitate, tirotrofă cantitatea de hormon capabilă să dubleze greutatea tiroidei; greutatea acesteia este raportată la kilo-corp.

Se mai utilizează testul citologic al lui Milou, care apreciază diametrul celulelor foliculare și foliculilor.

Tiroidele iepurilor hrăniți cu varză, comparativ cu martorii, prezintă o creștere a grăutății aproape 100%, o creștere a diametrului foliculilor peste 50%, o diminuare a coloidului foliculilor și creșterea aparatului reticular Golgi, o intensificare a vascularizației, o cromofobie a coloidului, o fluidificare a lui și o scădere în cantitate a coloidului.

499. A.DEREVICI Contribution à l'étude de la zoo-endocrinologie. Recherches dans le domaine des hormones chez les invertébrés lépidoptères: Bombyx mori. Recueil d'études médicales, Bucarest 1949, 54.

În vederea stabilirii influenței unor extrase glandulare asupra metamorfozei unor nevertebrate, se experimentează asupra viermelui de mătase cu extrasul tiroi-dian, thymic, testicular, ovarian, epifizar, cortico-suprarenal și cu insulină.

Se constată că etapele vieții larvare și adulte a larvelor hrănite cu frunze ce au fost înmuiate în extrase diferite, nu diferă de ale martorilor. Se semnalează că uscarea frunzelor de dud după înfăptuire în extrase hormonale sau numai în apă simplă, diminuează valoarea nutritivă, fapt stabilit prin înlocuirea unui alt lot mar-

- 403 -

tor hrănit cu frunze de dud proaspete. În lotul hrănit cu frunze de dud tratate cu insulină, se constată o creștere ponderală a larvelor și oococilor, comparativ cu martorii hrăniți cu frunze uscate după înfăptuirea în apă simplă.

500. ACAD.ST.S.NICOLAU, B.FLORIAN, M.BABES Despre gândirea filozofică a savantului Victor Babeș. Studii, 1950 2, 47.

Se analizează un articol publicat de Victor Babeș în "Revista științifică română" în anul 1879, din ouprinsul căruia reies convingerile materialiste ale savantului român.

Titlul articolului fiind "Raportul științelor naturale către filosofie", analiza cugetării omenești îl duce pe Babeș la concluzia că creierul nu trebuie confundat cu gândirea (conștiința), iar cunoștințele științifice despre creier nu ne îndrituiesc a include conștiința în cadrul științelor naturale.

Prin actualizarea acestui articol, s-au deschis perspectivele considerării lui Victor Babeș pe un plan nou, acela al istoriei filozofiei materialiste de la noi, care îl situează pe omul de știință medicală printre primii intelectuali gânditori materialişti pe care i-a dat poporul românesc.

501. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CAJAL Maladie inaparentă, enzoo-tică cu germeni necunoscuți la iepure. Bul.științ.Acad R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 4, 305.

Studiul secțiunilor de plămâni provenind de la 100 iepuri, din care 57 inoculați cu diferite virusuri, iar 43 "normali", neinoculați, a pus în evidență în 45 cazuri (normali sau inoculați anterior), prezența unor leziuni cronice, caracterizate prin noduli limfatici și procese de perivascularită, constituite de asemenea din mononucleare. Leziunile cele mai interesante au fost în-

- 402 -

498. A.DEREVICI Contribuții la studiul gusei experimentale.
Bul.științ.Acad. R.P.R. Sect.St.Med. 1949, 1,6,535

Se cercetează acțiunea gușigenă a verzei pe iepuri utilizându-se pentru aprecierea rezultatelor testul ponderal Rowland și Parkes, care consideră ca unitate, tirotoxi cantitatea de hormon capabilă să dubleze greutatea tiroidei; greutatea acestora este raportată la kilo-corp.

Se mai utilizează testul citologic al lui Milcu, care apreciază diametrul celulelor foliculare și foli-culilor.

Tiroidale iepurilor hrăniți cu varză, comparativ cu marmorii, prezintă o creștere a greutatei aproape 100%, o creștere a diametrului foliculilor peste 50%, o diminuare a coloidului foliculilor și creșterea aparatului reticular Golgi, o intensificare a vascularizației, o cromofobie a coloidului, o fluidificare a lui și o scădere în cantitate a coloidului.

499. A.DEREVICI Contribution à l'étude de la zoo-endocrinologie. Recherches dans le domaine des hormones chez les invertébrés lépidoptères: Bombyx mori. Recueil d'études médicales, Bucarest 1949, 54.

În vederea stabilirii influenței unor extrase glandulare asupra metamorfozei unor nevertebrate, se experimentează asupra viermelui de mătase cu extrasul tiroi-dian, thymic, testicular, ovarian, epifizar, cortico-suprarenal și cu insulină.

Se constată că etapele vieții larvare și adulte a larvelor hrănite cu frunze ce au fost înmuiate în extrase diferite, nu diferă de ale marmorilor. Se semnalează că uscarea frunzelor de dud după implantare în extrase hormonale sau numai în apă simplă, diminuează valoarea nutritivă, fapt stabilit prin instituirea unui alt lot mar-

- 403 -

tor hrănit cu frunze de dud proaspete. În lotul hrănit cu frunze de dud tratate cu insulină, se constată o creștere ponderală a larvelor și oococilor, comparativ cu marmorii hrăniți cu frunze uscate după implantarea în apă simplă.

500. ACAD.ST.S.NICOLAU, B.FLORIAN, M.BABES Despre gândirea filosofică a savantului Victor Babeș. Studii, 1950 2, 47.

Se analizează un articol publicat de Victor Babeș în "Revista științifică română" încă în anul 1879, din cuprinsul căruia reiese convingerile materialiste ale savantului român.

Titlul articolului fiind "Raportul științelor naturale către filosofie", analiza cugetării omenești îl duce pe Babeș la concluzia că creierul nu trebuie confundat cu gândirea (conștiința), iar cunoștințele științifice despre creier nu ne îndrituiesc a include conștiința în cadrul științelor naturale.

Prin actualizarea acestui articol, s-au deschis perspective considerării lui Victor Babeș pe un plan nou, acela al istoriei filosofiei materialiste de la noi, care îl situează pe omul de știință medicală printre primii intelectuali gânditori materialisti pe care i-a dat poporul românesc.

501. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CAJAL Maladie inaparentă, enzootică cu germeni necunoscuți la iepure. Bul.științ.Acad. R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 4, 505.

Studiul secțiunilor de plămâni provenind de la 100 iepuri, din care 57 inoculați cu diferite virusuri, iar 43 "normali", neinoculați, a pus în evidență în 45 cazuri (normali sau inoculați anterior), prezența unor leziuni cronice, caracterizate prin noduli limfatici și procese de perivasculare, constituite de asemenea din mononucleare. Leziunile cele mai interesante au fost în-

- 400 -

Studiul statistic al traumatismelor psihice în antecedentele pelagroșilor arată un procentaj de 61,3% din cazuri, restul de 25,27% nu au avut șocuri psihice, iar 11,52% prezentau o simptomatologie indolentă.

495. G. BALMUS, A. BALLAI, V. BUTTE Cercetări asupra diabetului experimental la iepure prin alloxan. Bul. științ. Acad. R.P.R. Sect. St. Med. 1950, 2, 6, 625.

Un diabet permanent poate fi obținut la iepure prin injecții de alloxan 5%, nu numai cu doze mari, dar și cu doze medii, spre ex. de 100 mgr/kg corp. Unele animale diabetizate revin uneori la normal; cercetările arată însă că aceste animale prezintă o tulburare importantă a metabolismului glucidic, pusă în evidență cu ajutorul probelor de hiperglicemie provocată cu glucoză.

Faza de hiperglicemie inițială, după injecția de alloxan este mult mai lungă - 4 ore și mai mult - decât este arătată de alți cercetători (1-2 ore); ea este în raport cu doza de substanță administrată.

Diabetul permanent alloxanic nu manifestă un prognostic sever la iepure, deoarece denutriția este minimă la acest animal și intervenția insulinei apare inutilă.

496. G. BALMUS, M. SEPEANU, A. BALLAI Considerațiuni asupra modificărilor histopatologice în diabetul experimental la iepure prin alloxan. Bul. științ. Acad. R.P.R. Sect. St. Med. 1951, 3, 1, 37.

Se descriu leziunile histopatologice înregistrate la animalele supuse experiențelor cu alloxan.

Modificările histopatologice în diabetul experimental prin alloxan se disting după susceptibilitatea animalului față de acest compus organic; în general, insulele lui Langerhaus sunt acelea care arată leziuni mai importante ne necrotice, de coagulare și de degenerescență vacuolară, cu atât mai intense cu cât acestea sunt

- 401 -

studiate la un timp mai apropiat de administrarea alloxanului. Se constată că atât celulele beta, cât și celulele alfa sunt deopotrivă interesate în procesul degenerativ.

În opoziție cu datele altor cercetători, sunt descrise leziuni degenerative importante în alte organe ca: ficat, capsule suprarenale și hipofiză, de intensitate variabilă după evoluția bolii; nu au fost constatate leziuni de degenerescență grasă în secțiunile din ficat.

497. G. BALMUS, A. VATASESCU Modificările elementelor figurate din sânge în cursul intoxicației cu alloxan la iepure. Ann. d'Endocrinologie, 1958, 12, 1, 50.

Alloxanul introdus pe cale intravenoasă la iepure, în proporție de 100-200 mgr/kg corp, provoacă o curbă glicemică trifazică în curs de 24 ore: a) o fază hiperglicemică; b) o fază hipoglicemică și c) o a 3-a fază hiperglicemică durabilă.

Studiind elementele figurate din sânge la aceste animale în cursul primelor 24 ore de intoxicație se constată: o hipoglobulie și o trombocitopenie în primele 4 ore, acestea din urmă arătând mai întâi o escensiune importantă; o hiperleucocitoză lentă și de durată. Echilibrul leucocitar arată o granulocitofilie cu limfopenie, cu punct maxim la a 8-a oră, monocitele rămânând neschimbate.

Modificările elementelor figurate sanguine se găsesc în strânsă legătură cu procesul de hiperglicemie provocat de alloxan și temporar de insulină.

Aceste rezultate confirmă întru totul aceleași cercetări efectuate pe organismul normal sau diabetic, asupra probei biologice de hipoglicemie provocată, după administrarea de 12 U insulină pe cale intravenoasă.

- 398 -

lesterină, fier și nici potasiu; de asemenea reacția plasmală Feulgen-Voigt este negativă, ceea ce indică absența compușilor cu funcție aldehydică.

Grație reacțiilor citochimice pentru punerea în evidență a proteinelor pe frotiuri de singe nefixat, precum și prin tratarea acestor frotiuri cu diferiți fermenți proteolitici, se poate afirma că formațiunile lui Kurloff au în constituția lor o cantitate importantă de substanțe proteice. Reacțiile întrebuintate nu au permis să se identifice proteina care constituie aceste formațiuni.

Existența acidului desoxiribonucleic prin reacția Feulgen a dat întotdeauna rezultate negative, fapt care înlătură ipoteza originii nucleare a corpiilor lui Kurloff.

Prezența acidului ribonucleic în corpii lui Kurloff a fost demonstrată prin întrebuintarea colorației cu verde de metil și pironină, combinată cu acțiunea ribonucleazei. S-a observat cu această ocazie că frotiurile fixate în Helly nu sînt indicate în studiul cercetării acidului ribonucleic în corpii lui Kurloff, deoarece ribonucleaza nu acționează pe formațiunile astfel fixate. Pe frotiurile nefixate însă, fermentul poate acționa eliminînd acidul corespunzător din formațiunile studiate.

Reiese că formațiunile descrise de Kurloff au în constituția lor chimică o proteină combinată probabil cu acidul ribonucleic.

492. A.DEREVICI, D.SARATEANU, G.KAHANE, M.GRUIA O metodă de laborator pentru diagnosticul pelagrei. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 151.

Pentru diagnosticul pelagrei, se propune executarea unei reacții de precipitare în care se folosește ca antigen un extras apos preparat din chiagul singelui prelevat de la bolnavii de pelagră în faza acută.

Chiagul fărîmit, este mojarat cu alcool etilic în proporție de 30%, scotit la volum, menținut la 37°C în sticluri subțiri în Petri; după evaporarea alcoolului

- 399 -

se triturează pulberea rămasă în mojar și se face un extract extemporaneu în ser fiziologic, în proporție de 10%.

Reacția de precipitare se execută după procedeele cunoscute cu serul pelagreișilor, obținîndu-se rezultate pozitive în proporție de 100% în cazul prelevărilor de singe în luna iunie, de 79,5% cu cel prelevat în luna mai și de 30,6% cu cel prelevat în luna aprilie.

Martorii acestor reacții (aceiași procedeu executat cu singe prelevat din regiuni nepelagrose și de la oameni fără manifestări clinice diagnosticate pelagră), sînt negative.

Reacția, ușor de executat, poate fi utilizată pentru diagnosticul serologic al pelagrei.

493. A.DEREVICI, D.SARATEANU, AL.BRONITKI, M.GRUIA, R. IONASESCU, C.ALBU Încercări de terapie experimentală în pelagră. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1953, 4, 1-2, 51.

În tratamentul pelagrei a fost încercată o terapie care se adresează reactivității generale. E vorba de terapia tisulară după metoda Filatov, utilizîndu-se pe diferite loturi de bolnavi, fie drojdii alimentare, acid nicotinic sau extract tisular placentar preparat de I. Milcu după tehnica proprie.

Tratamentul cu drojdii alimentare a fost părăsit, fiind greu primit de bolnavi. Bolnavii tratați cu acid nicotinic prezintă o dispariție rapidă a simptomelor în 47,36% din cazuri, iar cei tratați cu extract tisular Milcu în 65,25% din cazuri, cifră ce indică superioritatea acestui ultim produs.

494. A.DEREVICI, D.SARATEANU, AL.BRONITKI, M.GRUIA, AL. PETRESCU Rolul traumatismelor psihice ca factori ajutători în aperiția pelagrei. Stud.cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1953, 4, 1-2, 59.

- 396 -

488. ACAD. ST. S. NICOLAU, R. PORTOCALA, N. CAJAL Studiu asupra influențelor unor hormoni asupra incidenței corpiilor lui Kurloff în singele periferic la cobai. Bul. științ. Acad. R. P. R. Sect. St. Med. 1949, 1, 2, 111.

Mai multe serii de experiențe au fost întreprinse cu scopul de a studia influența unor hormoni (folioulină, testosteron, luteină, extract cortico-suprarenal, adrenalină, glanduitrină și reticulină), asupra evoluției procentului corpiilor lui Kurloff în singele periferic al cobailor adulți.

În același timp, un lot de cobaițe pline au permis să se urmărească evoluția numerică a corpiilor lui Kurloff, în decursul sarcinii. Totodată, un lot de cobai în vîrstă de 5 zile, care nu prezentau la examenul microscopic al singelui periferic nici un corp Kurloff, a servit să se studieze eventualele influențe asupra apariției acestor formațiuni.

Datele obținute permit să se conchidă că foliculina, testosteronul, extractul cortico-suprarenal, adrenalina, hormonul retrohipofizar, reticulina, nu au nici o influență, în condițiile experimentale menționate, asupra evoluției procentajului și morfologiei corpiilor lui Kurloff din singele periferic al cobailor adulți.

Foliculina administrată cobailor în vîrstă de 5 zile nu declanșează apariția corpiilor Kurloff în singele periferic înainte de termenul obișnuit, adică la 21 de zile. Dimpotrivă, administrarea luteinei face să apară un număr mare de corpi Kurloff în singele periferic al animalelor. Procentajul observat în urma administrării acestui hormon poate depăși cu 5 ori valoarea inițială a acestor formațiuni.

În timpul sarcinii cobaițelor, s-a observat o creștere a corpiilor lui Kurloff, al căror procentaj poate depăși 11 formațiuni pentru 100 leucocite, stare ce se prelungește și în perioada alăptării.

IP

- 397 -

489. ACAD. ST. S. NICOLAU, R. PORTOCALA, N. CAJAL Acțiunea unor enzime asupra corpiilor lui Kurloff. Bul. științ. Acad. R. P. R. Sect. St. Med. 1949, 1, 3, 313.

În scopul de a aduce un argument nou în favoarea ipotezei constituției protidice a corpiilor lui Kurloff, s-a însoțit acțiunea papaiotiminei, a pepsinei, a tripsinei și a pancreatinei asupra acestor formațiuni.

Rezultatele acestor cercetări au arătat că papaiotina digeră complet, pepsina și tripsina au o acțiune incompletă, în timp ce pancreatina nu are nici un efect asupra corpiilor lui Kurloff.

Aceste experiențe pledează în favoarea constituției protidice a corpiilor lui Kurloff.

490. ACAD. ST. S. NICOLAU, R. PORTOCALA, N. CAJAL Cercetări cito-chimice asupra corpiilor lui Kurloff. Bul. științ. Acad. R. P. R. Sect. St. Med. 1949, 1, 3, 323.

Cercetările cito-chimice întreprinse pentru a decela prezența acidului desoxiribonucleic și a acidului ribonucleic în corpii lui Kurloff, permit să se afirme că aceste formațiuni nu conțin acid desoxiribonucleic, care ar putea fi pus în evidență prin reacția Feulgen.

Din contra, mulțumită colorației cu verde de metil-pironină, combinată cu acțiunea ribonucleazelor, s-a putut pune în evidență în corpii lui Kurloff, pe froiuri nefixate, acidul ribonucleic.

491. ACAD. ST. S. NICOLAU, R. PORTOCALA, N. CAJAL Cercetări asupra constituției chimice a corpiilor lui Kurloff. Reuniunea de morfologie normală și patologică, București, iunie 1949.

Rezultatele cercetărilor cito-chimice întreprinse în scopul de a aduce noi date în problema constituției chimice a corpiilor lui Kurloff, autoriză să se conchidă că aceste formațiuni nu conțin peroxidaze, lecitină, co-

- 394 -

Testul fiind extrem de simplu, este util în depistarea formelor precoce de intoxicații.

485. ACAD. ST. S. NICOLAU, R. PORTOCALĂ, N. CAJAL Sindrom megamononuclear provocat de eritemul solar. Rev. St. Med. 1950, 2, 1, 25.

Studiul formulei leucocitare la persoane ce prezintă stări de intoxicație mai mult sau mai puțin pronunțate ale organismului, produse în urma arsurilor de soare, a pus în evidență un tablou tipic de megamononucleoză (creșterea numărului monocitelor, apariția celulelor Türok, Rieder și a celulelor tinere nediferențiate, celule primordiale). În cazurile cu eriteme pronunțate, megamononucleoza atinge valori care oscilează între 12 și 20 elemente la sută.

În cazurile de arsuri grave, întinse, cu fliclene, cefalee, greață, procentul elementelor megamononucleare ajunge la cifre mari, între 22 și 32 la sută.

În toate aceste cazuri, megamononucleoza a fost precoce, prezentă încă din primele 48 ore de la expunerea tegumentelor la soare. Intensitatea ei a fost paralelă cu intensitatea leziunilor tegumentare. O altă caracteristică a acestui sindrom sanguin a fost durata sa în cazul formelor grave, chiar după 15 zile de la apariția lui, examenul sângelui periferic a arătat o megamononucleoză intensă.

Aceste constatări vin să întărească datele cunoscute și anume că megamononucleoza reprezintă reflexul sanguin al intoxicației organismului, indiferent de cauza acesteia.

486. R. PORTOCALĂ, N. CAJAL Asupra activității toxice a tuberculinăi injectată iepurilor pe cale intramusculară; studiul sindromului megamononuclear consecutiv. Bul. științ. Acad. R. P. R. Sect. St. Med. 1950, 2, 127.

În scopul de a se stabili dacă tuberculină poate

- 395 -

provoca la iepure un sindrom megamononuclear veritabil, sindrom ce traduce intoxicarea organismului animal prin atingerea sistemului reticulo-endotelial, s-a administrat într-o injecție unică pe cale intramusculară unui lot de iepuri, diluții succesive de tuberculină.

Urmărind formula leucocitară a acestor animale s-a putut constata, chiar după 24 ore, creșterea numărului monocitelor și apariția celorlalte elemente ce constituiesc sindromul megamononuclear (celule Türok, Rieder și primordiale).

Curba megamononuclearelor continuă să crească în zilele următoare, menținându-se la un nivel ridicat un timp îndelungat, în medie 20 zile. Apariția acestor elemente megamononucleare în torrentul sanguin, precocitatea și durabilitatea acestui sindrom, traduc o stare de intoxicație a organismului, printr-o substanță toxică, care în cazul acestor experiențe este reprezentată de tuberculină.

487. D. SARATEANU Megamononucleoza în difteria experimentală. Bul. științ. Acad. R. P. R. Sect. St. Med. 1950, 2, 9, 1173.

În singele periferic al animalelor supuse intoxicației difterice se evidențiază prezența constantă a sindromului megamononuclear, pus în evidență pentru prima oară de St. S. Nicolau.

Reacția este precoce, apărând în primele 6 ore, durabilă, înțilindu-se și la 270 ore de la inocularea toxinei și direct proporțională cu intensitatea intoxicației.

Cifra megamononucleoză medii la 24 ore este de 4 ori mai ridicată decât normalul (valori individuale 21%, 23%, 25%, 27%), iar la 270 ore de 2 ori mai mare decât normalul (9%).

- 392 -

S-a constatat un paralelism impresionant între intensitatea sindromului sanguin și gradul de intoxicație prezentat de unii din muncitorii supuși acestui examen.

Dat fiind că megamononucleoza prezintă oglinda fidelă a stării de intoxicație, dat fiind că sensibilitatea ei de adevărat "reactiv" precede cu mult simptomele - tologia clinică în maladiile profesionale de genul toxicoselor, se propune să se execute acest examen extrem de simplu al singelui în toate uzinele și întreprinderile în care "semnalul de alarmă" al intoxicațiilor, adică megamononucleoza, ar putea depista cu o oră mai devreme starea de intoxicație probabilă a muncitorului.

482. R. PORTOCALA, N. CAJAL Asupra activității monocitogene a bacililor tuberculoși lizați, injecțiuni iepurilor pe cale intravenoasă; studiul naturii acestei monocitogeneze. An.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1949, I, mem.6, 137.

Introducerea diluțiilor de tuberculină în torrentul sanguin al iepurilor provoacă apariția încă de la primele 24 ore a unui sindrom megamononuclear caracterizat printr-o creștere importantă a numărului monocitelor, precum și prin prezența unor elemente anormale (celule Rieder, Türk și primordiale), în singele periferic al animalelor.

Scorburirea procentajului acestor leucocite se face destul de brusc; ea începe după 48 de ore de la injecție și revine repede la normal, într-un interval de timp ce nu depășește 8 zile.

Administrarea pe cale intravenoasă a tuberculinei, chiar în diluția de 1/200.000 poate încă să declanșeze acest sindrom.

Prin introducerea tuberculinei în venele iepurilor modificările survenite în tabloul sanguin fac să se presupună că o iritație trecătoare a sistemului reticulo-

- 393 -

endotelial în general și a endotelului vascular în special, trebuie să fie incriminată ca fiind cauza fenomenului. Acesta din urmă dispare repede în urma eliminării substanței iritante.

483. ACAD.ST.S.NICOLAU, R. PORTOCALA, A. DEREVICI, C. SURDAN, N. CAJAL Intravasculoreacția cu tuberculină la bovide, interpretată prin studiul megamononucleozei sanguine. Comun.prezentată la ses.științ.gen. a Acad. R.P.R. iunie 1950, p.1001.

Injectarea unei doze unice de 10 cm³ de tuberculină diluată la 1/50 pe cale intravenoasă, declanșează un sindrom megamononuclear intens și rapid la vacile purtătoare de leziuni tuberculoase. Aceeași cantitate de tuberculină, administrată în același mod la vacile sănătoase, rămâne practic fără rezultat.

Se propune ca această tehnică, care poate servi la depistarea animalelor tuberculoase, să fie numită prin analogie cu intradermoreacția: intravasculoreacția la tuberculină.

484. ACAD.ST.S.NICOLAU, A. DEREVICI, S. MATEESCU Intoxicații profesionale detectate cu ajutorul megamononucleozei (anchete pe teren în regiuni industriale). Bul. științ. Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 9, 1161.

Pentru diagnosticul precoce al intoxicațiilor cu plumb sau altor intoxicații, se propune aplicarea testului Nicolau, care constă din stabilirea procentajului megamononuclearelor în formula sanguină.

În controlul făcut pe 297 probe prelevate la muncitorii din sectoarele de prelucrare a minereurilor de plumb se constată o mononucleoză de peste 8%, ajungând uneori la cifra de 28%, la muncitorii din industria chimicilor la un procent de 69%, iar la șoferii din garaje la un procent de 66%.

- 390 -

- | | | |
|------------------|------------------|------------------|
| 1) cisterina | 7) serina | 13) metionină |
| 2) ornitina | 8) glicocol | 14) fenilalanina |
| 3) acid aspartic | 9) acid glutamic | 15) leucina |
| 4) arginina | 10) alanina | 16) izoleucina |
| 5) histidina | 11) prolina | 17) triptofan. |
| 6) lizina | 12) tirozina | |

479. N.CAJAL, P.VASILESCU Studiu asupra sindromului sanguin megamononuclear declansat de intoxicatia difterică, Bul.ştiinţ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1959, 1, 3, 317.

Studiind formula leucocitară la bolnavii de difterie, în diferite faze ale bolii, s-a constatat existenţa sindromului sanguin megamononuclear, descris de S. Nicolau, răsunet sanguin periferic al intoxicaţiilor. Megamononucleoza sanguină, prezentă în toate cazurile studiate, a constituit un element precoce şi durabil, fiind înfilită din primele ore ale bolii şi persistând apoi timp îndelungat în convalescenţă.

Prin studiul megamononucleozei se poate face un diagnostic rapid între angine banale şi infecţia difterică.

480. ACAD.ST.S.NICOLAU Evidenţa intoxicaţiilor prin studiul megamononucleozei. An.Acad.R.P.R. Sect.St.Med.1949, 1, mem.1, 1.

În singele periferic al oamenilor şi al animalelor, supuse unei intoxicaţii, apare o reacţie leucocitară caracterizată prin multiplicarea monocitelor şi apariţia celulelor primordiale Rieder şi Turok. Această reacţie numită de autor "megamononucleoză", reprezintă unul din modurile de apărare ale organismului contra intoxicaţiei.

În arsurile obişnuite, precum şi în arsurile provocate de anumiţi agenţi chimici, mononucleoza sanguină este aceea care arată starea de intoxicaţie.

Unele intoxicaţii experimentale cu venin de cobră, cianură de mercur, toxină de vibriion septici, chloraloză,

- 391 -

morfina, tuberculină, precum şi toxoplasmoza experimentală, provoacă întotdeauna apariţia megamononucleozei. La răniţii de război, în timpul maladiei postoperatorii, precum şi la indivizii purtători de eritem solar, megamononucleoza determină gradul de intoxicaţie al organismului, provocat de resorbţia albuminelor degradate; în toxicoza infantilă există în mod constant acest tablou sanguin, a cărei valoare ajunge la 38,5% din aceste elemente.

Megamononucleoza există în toate cazurile de difterie şi e absentă în angina banală, ceea ce permite astfel un diagnostic diferenţial rapid.

În sferită, intoxicaţii profesionale pot fi evidenţiate cu ajutorul acestui test hematologic. În studiul a 230 probe de sînge, luate de la tot atîşi muncitori din 4 uzine şi o tipografie, s-a constatat un paralelism impresionant între intensitatea acestui sindrom sanguin şi starea de intoxicaţie a muncitorilor.

Aşa dar, acest tablou sanguin, numit megamononucleoză, se evidenţiază constant şi principal în intoxicaţiile profesionale; valoarea sa diagnostică este similară celeia pe care o exprimă polinucleoza în infecţii microbiene acute, eozinofilia în infestaţii helmintice şi limfocitoza în anumite infecţii cronice.

481. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CAJAL, S.MATEESCU Utilizarea studiului megamononucleozei pentru depistarea intoxicaţiilor profesionale. Medicina Romîni, 1949, 2, 9, 139.

Examenul singelui la 230 muncitori din 4 fabrici şi o imprimerie a arătat că studiul megamononucleozei poate evidenţia starea de intoxicaţie a organismului la muncitorii din instituţiile în care se manipulează substanţe toxice sau în care se degajă vapori toxici în cursul lucrului.

- 388 -

473. G. MARINESCU Linfocitoză infecțioasă acută. Probleme de inframicrobiologie. 1956, Edit. Med. București, 215.

Pe baza unei experiențe personale, între altele pe baza primei publicații românești privind limfocitoza infecțioasă, ca și a descripției primelor cazuri din literatură privind debutul encefalitic al bolii, autorul face o punere la punct a cunoștințelor asupra acestei noi boli, folosind o bogată documentație bibliografică și iconografică.

474. G. MARINESCU, E. SPRINCENATU-DOCEA Aspectele mononucleozei infecțioase la copil. Comun. prezentată la Inst. Inframicrobiologie al Acad. R. P. R. 5 martie 1956.

Studiul clinic, hematologic și serologic al unui număr de 60 cazuri de mononucleoză infecțioasă a scos evidență o varietate de forme clinice la copii de diferite grupe de vîrstă. Se exemplifică existența formei granulocitare printr-o observație autenticată prin reacția Hăngămuțiu și apoi prin evoluție (inversarea formei cu creșterea procentului de mononucleare atipice).

475. D. SARATEANU Mononucleoza infecțioasă. Probleme de inframicrobiologie, 1956, Edit. Med. București, 184.

Punere la punct a problemei, insistîndu-se în special pe experimentație, aspectul anatomopatologic, metodele de diagnostic și terapie.

476. D. SARATEANU Diagnosticul serologic al mononucleozei infecțioase. Microbiol., parazitol., epidemiol. 1959, 2, 175.

Se descriu tehnicile moderne curente pentru diagnosticul serologic al mononucleozei și felul în care trebuie interpretate rezultatele obținute.

- 389 -

477. A. DEREVICI, R. PORTOCALA, P. VASILESCU Cercetări asupra poliedriei (grawseria, icterul) viermelui de mătase Bombyx mori. An. Acad. R. P. R., Sect. St. Med. 1950, 2 mem. 23, 713.

Se dau amănunte asupra istoricului poliedriei viermelui de mătase, insistîndu-se asupra factorilor exo și endogeni care provoacă boala.

Numeroase date privesc proprietățile virusului poliedriei, morfologia, structura, multiplicarea, modificările hematice, imunitatea, diagnosticul de laborator. Se expun rezultatele obținute în cercetările privind sterilizarea ouălor de Bombyx mori de germeii poliedriei, se examinează rolul factorilor exogeni asupra rezistenței diferitelor rase față de această viroză etană.

Se face un studiu amănunțit al poliedriogenezei atât în țesuturi, cât și în sânge. Colorații citochimice permit adîncirea fenomenelor.

Încercările de cultivare pe membrana corioalantoi - diantă, precum și diagnosticul virozei prin reacția Hirst au dat rezultate negative. Se relevă acțiunea toxică a neocidului asupra sistemului nervos al larvelor de Bombyx mori, precum și crearea unei rezistențe consecutive față de viroza icterigenă a larvelor care au supraviețuit.

478. A. DEREVICI, E. SORU, H. VAINER Studiul cromatografic al virusurilor. Studiul aminoacizilor componenți ai virusului poliedriei viermelui de mătase Bombyx mori. Comunicările Acad. R. P. R. 1951, 2, 9-10, 645.

Cu ajutorul metodei cromatografice, s-au studiat aminoacizii virusului poliedriei viermelui de mătase supus hidrolizei acide și apoi hidrolizei alcaline. S-a executat cromatografia uni și bidimensională, precum și electrocromatografia.

S-a putut stabili prezența a 17 aminoacizi și anume:

- 386 -

Descriere scurtă a bolii și se precizează diferite afecțiuni care intră în diagnosticul diferențial al limfocitozei infecțioase.

471. C.CONSTANTINESCU, G.MARINESCU, C.FALADE Mononucleoză infecțioasă la sugar. Pediatria, 1953, 4, 43.

Se prezintă primele cazuri de mononucleoză infecțioasă, observate în țara noastră (1949), la sugari în vârstă de 1 - 11/2 luni, diagnosticate clinic, hematologic, serologic și histopatologic (un caz prin biopsie ganglionară).

Ca particularități clinice s-au notat: febră și adenopatii moderate, angină eritematoasă cu catar oculo-nazal manifest, infiltrații hilopulmonare (interstițiale ori mixte).

Particularitățile hematologice cu constat într-o eosinofilie (sanguină și medulară) și o anemie moderată, legată de o formulă leucocitară caracteristică (mononucleoză tipică și atipică).

Anticorpii heterofili (reacția Hăngănușiu) sînt prezenți la un titru mai mic; biopsia de ganglion a arătat o hiperplazie reticuloendotelială și limfocitară, precum și prezența de eosinofile, tabloul reamintind limfogranulomatoză malignă, dar din care lipsește în special celula Sternberg.

472. M.MINOULESCU, N.CAJAL, G.MARINESCU, D.BOTEZ, E.LISSIEVICI, I.ACS Cercetări clinice și experimentale în limfocitoză infecțioasă acută a copilului. Stud.cerc.Pediatrie, 1955, 2, 236.

Se face un studiu clinic, epidemiologic, experimental și histopatologic privind limfocitoza infecțioasă.

Afecțiunea a atins 6 copii proveniți dintr-o creșă și dintr-un cămin, avînd vîrsta între 2 și 5 ani, precum și mama unuia dintre copiii bolnavi.

IP

- 387 -

Simptomatologia clinică nu a prezentat un aspect caracteristic; doi dintre copii au prezentat o enterocolită dizenteriformă, alți 4 au fost depistați prin examene sistematice (leucocitoză considerabilă cu limfocitoză pronunțată).

Din punct de vedere epidemiologic, s-a constatat o perioadă de incubație variînd între 5-24 zile, o durată a bolii între 25 și 35 zile și o contagiozitate de 25%.

Reacția de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare, utilizînd ca antigen filtrat de materii fecale de la copii cu limfocitoză infecțioasă acută și ser de la bolnavi sau convalescent de această afecțiune, s-a dovedit a fi pozitivă la titruri destul de mari.

Agentul causal al acestei limfocitoze infecțioase acute pare a fi de natură virotică, intrucît poate fi descoperit prin reacția de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare. Eliminarea virusului se poate face pe cale intestinală.

Inocularea la iepure, cobai și șoareci a dat rezultate negative. La găini, într-un caz din trei, s-a obținut după inocularea intravenoasă de singe de bolnav, o hiperleucocitoză fără modificarea formulei (deci nu o limfocitoză absolută ridicată mult deasupra normei) care a fost înregistrată și la pasărea de pasaj.

Reacția de hemaglutinoinhibare cu antigen, realizată din intestin de găină, a fost pozitivă cu ser de convalescent de limfocitoză infecțioasă acută și negativă cu seruri normale.

Substratul morfopatologic se atî la baza semnelor clinice notate la una din pasări (sindrom torsional al gîtului), rezidă în procesele intense de meningoencefalită limfocitară. Este posibil ca unele semne encefalopatice din patologia umană să aibă același mecanism.

IP

- 384 -

peutică cu antibiotice, este necesară o terapie foarte complexă în care, pe lângă antibiotice trebuie larg folosit tratamentul simptomatic, stimulant și bioterapeutic. Această gravitate a proceselor interstițiale anoxemice ar constitui încă un motiv pentru instituirea unei profilaxii obligatorii a rujelei la copii mici.

467. G. MARINESCU Formes anatomo-cliniques de l'encéphalite au cours de la rougeole (à propos de 31 complications nerveuses suivies de 15 examens microscopiques). III-lea Congr. biol. clin. Bruxelles, 14-20 iulie 1957.

Pe 2367 cazuri de rujeolă spitalizată s-au observat 31 complicații nervoase (1,17%) apărute în general în primele zile ale erupției. Semnele clinice de encefalită sau de predominanță encefalitică au fost cele mai frecvente (20 cazuri); meningoencefalita a fost întâlnită la 9 bolnavi, meningoencefalomielita la 1 bolnav și meningita seroasă la un bolnav.

Prima și a doua copilărie a fost virsta cea mai atinsă.

La complicațiile nervoase, mortalitatea a fost de 46%; ea a fost mult mai mare când modificările nervoase erau asociate altor complicații, în special celor bronho-pulmonare.

Examenul microscopic a fost făcut în 15 cazuri. Pe cînd aspectul clinic al complicațiilor nervoase este destul de variat, aspectul histopatologic este constituit din două tablouri cu totul deosebite: unul, mai rar, aceluși al meningoencefalitei clasice, cu proliferări gliale și demielinizări perivasculare, caracterizat din punct de vedere clinic prin predominanța sindromului somnolență-pareză - comă, avînd la bază o patogenie alergică și celălalt mai frecvent, al meningoencefalitei seroase cu reacții endoteliale vasculare și cu degenerescențe parenchimatose, caracterizat din punct de vedere clinic

- 385 -

prin frecvența predominanței sindromului convulsiv-hipertermic, avînd la bază o patogenie toxică.

468. G. MARINESCU La myocardite au cours de la rougeole (Étude anatomo-clinique). Bull. Acad. Nat. Méd. 1958, 142, 9-10, 222.

Se descrie existența unei miocardite în cursul rujelei, în 21% din cazuri.

Acțiunea vasculară a virusului rujeolos, influența bronhopneumonilor și a pneumoniilor bacteriene sau interstițiale, rolul sistemului nervos, al antecedentelor toxi-infecțioase și al asociațiilor morbide, pot interveni în mecanismul patogenetic al leziunilor cardiace.

Alterațiile cardiace, în special de ordin structural, trebuie să fie la baza semnelor clinice și mai ales electrocardiografice deja cunoscute în rujeolă.

469. I. ADERCA Cercetări recente asupra virusului rujelei. Microbiol., parazitol., epidemiol. 1959, 2, 6, 483.

Se prezintă sub formă de referat general cele mai importante date obținute de diverși autori. Se insistă asupra cultivabilității virusului rujelei în culturi de țesuturi și asupra particularităților de cultivare în diferite celule.

Sînt prezentate metodele cele mai recente ce se pot aplica în diagnosticul rujelei, în special în domeniul reacțiilor serologice.

470. M. VOICULESCU, G. MARINESCU Limfocitoză infecțioasă. Contribuțiuni asupra tabloului clinic: debutul encefalitic al bolii. Rev. St. Med. 1951, 4, 52.

Se descriu 3 cazuri de limfocitoză infecțioasă acută, în care boala a început cu fenomene encefalitice. Se insistă asupra acestui debut puțin obișnuit. Se face o

- 382 -

(2537) de rujeolă, internate în Serviciul de contagiologi copii între anii 1945-1951. Procentul mediu al apariției acestor accidente (1,17%) se apropie de acela găsit în poliomieliță, cu mici variații extreme anuale (0,4%) între 1945-1950 (2,119% pentru 1951).

Momentul instalării complicațiilor nervoase s-a situat în general între a 3-a și a 7-a zi de la apariția exantemului.

După forma clinică, au fost întâlnite: 20 encefalite, 9 meningoencefalite, 1 meningoencefalomielită, 1 meningită seroasă.

Aceste manifestări neurologice s-au asociat în mai mult de jumătate din cazuri și cu alte complicații (bronhopneumonii interstițiale sau bacteriene, otite etc.).

Mortalitatea complicațiilor nervoase a fost de 46%, asocierea cu complicații pulmonare de natură virală sau bacteriană a mărit aproape la dublu (73,3%) această mortalitate.

465. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CONSTANTINESCU, A. TOMA Profilaxia antimorbilică prin imunizarea locală activă sau pasivă a porții de intrare a virusului. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 3-4, 199.

Intrucât pătrunderea virusului rujeolic în organism se efectuează pe cale nazofaringiană, s-a căutat să se realizeze blocajul acestei porți de intrare printr-o imunizare activă sau pasivă, în scopul de a împiedica infecția.

Imunizarea locală activă. Virusul atenuat prin ser de convalescent în proporție de 1 vol. sînge virulent + 99 vol. ser (contact timp de o oră la 37°, apoi 2 ore la +4°), a fost administrat prin instilații nazale la un grup de 17 copii fără antecedente morbilicoase, printre care apăruse un caz de rujeolă.

- 383 -

În următoarele 30 zile nu a fost înregistrat nici un nou caz de boală.

Imunizarea locală pasivă. La un lot de 12 copii, în vîrstă de 1-6 ani, fără rujeolă în antecedente, trăind într-un salon comun de spital, printre care s-a declarat boala, serul de convalescent a fost instilat de două ori pe zi, timp de patru zile consecutiv, cîte șapte picături în fiecare nară. Nici unul dintre copii nu a făcut rujeolă în decurs de 30 de zile.

Aceste cercetări preliminare permit să se afirme că în colectivitățile de copii (spitale, creșe, prevenatorii etc.), rujeola poate fi prevenită prin imunizarea activă sau pasivă a mucoasei nazofaringiene, poartă de intrare a virusului morbilos în organism.

466. M. VOICULESCU, N. NICOLAESCU, B. DAN, G. MARINESCU Pneumonia interstițială rujeolică. Stud. cerc. Pediatrice, 1955, 2, 180.

Au fost urmăritți din punct de vedere clinic-radiologic în decursul unui an (1950-1951) un număr de 394 bolnavi cu rujeolă. Un procent de 42,6% dintre ei au prezentat modificări pulmonare. Dintre acestea, aproape 1/2 au fost procese radiologice interstițiale, 1/4 procese mixte și aproape 1/4 bronhopneumonii banale și tuberculoză pulmonară.

În cazuri mortale a fost urmărit și aspectul microscopic al acestor modificări pulmonare.

Este posibil ca procesele interstițiale să fie datorite virusului rujeolic; ele par responsabile de gravitatea rujeolei la copilul mic, unde leziunile interstițiale au fost deosebit de întinse și difuze la ambii plămîni, creînd dificultăți respiratorii de o gravitate excepțională, ducînd adesea la moartea prin anoxie.

Avînd în vedere gravitatea acestor leziuni interstițiale pulmonare la copilul mic și rezistența la toxi-

- 380 -

S-au izolat patru tulpini de virus urlian prin inocularea în cavitatea amniotică a embrionilor de găină a lichidului cefalorahidian recoltat de la bolnavi de parotidită epidemică, cu sau fără semne meningeale.

Două tulpini (SE și GN) au fost adaptate la lichidul alantoidian și la camera anterioară a ochiului de cobai. Tulpinile diferă atât din punct de vedere al capacității de adaptare, cât și în ceea ce privește relația între titrul infectant și titrul hemaglutinant. În timpul conservării virusului se observă o scădere a titrului infectant, care este cu atât mai marcată cu cât tulpina este mai puțin adaptată. Tulpina SE adaptată la lichidul alantoidian a servit la prepararea unui antigen pentru reacția de fixare a complementului.

Se arată avantajele pe care le prezintă izolarea virusului urlian din lichidul cefalorahidian și se susține neurotropismul acestui inframicrob.

461. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CAJAL, M. SEPEANU, G. MARINESCU Prezența corpusculilor elementari specifici în lacrimi, în mucus și în epitelialele enantemului lui Pilator-Köplik la bolnavii de rujeolă. Lucrările Sec. gen. št. Acad. R. P. R., 2-22 iunie 1950, p. 1339.

S-a pus în evidență, pe frotiurile de mucus și lacrimi, ca și în epitelialele din enantemul lui Pilator-Köplik colorate ou isamină fenicată, virusul rujeolic. Acesta apare sub formă de corpusculi elementari, cociformi, grupați în grămezi, cu o dimensiune de aproximativ 120 milimicroni.

Frecvența corpusculilor elementari de rujeolă este mai mare în primele ore de la debutul bolii, în special în mucus și lacrimi, scăzând treptat după 48 de ore.

462. N. C. CONSTANTINESCU, M. DUCA, E. DUCA, A. VITA Cercetări asupra transmiterii virusului rujeolic la iepure și cobai. Cultivarea virusului în oul embrionat. Stud.

- 381 -

cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 3, 3-4, 37.

Virusul rujeolic a fost pus în evidență, în singele bolnavilor, prin inoculări la iepuri și cobai, numai în primele trei zile de boală, niciodată mai târziu. La animale, s-a realizat un sindrom sanguin leucopenic și apariția de celule plasmactice, însoțit uneori de o reacție febrilă înconstantă. Virusul cultivat în ouă în sacul vitelin a produs la iepure același sindrom sanguin ca și virusul din singe.

463. ST. DRAGANESCU, R. DINU, G. MARINESCU, M. SEPEANU-PIRICA, O. MITROIU Manifestări nervoase în rujeolă. Studiu anatomicopatologic asupra meningoencefalitei rujeolice. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 3, 3-4, 119.

Se prezintă aspectele histopatologice întâlnite la un grup de 15 cazuri de rujeolă cu manifestări nervoase letale.

Tabloul clasic de encefalomită demielinizantă cu proliferări gliale a fost înlocuit doar într-un singur caz. Restul de 14 cazuri s-au caracterizat prin prezența unui proces de meningoencefalită seroasă de intensitate variabilă; endotelită cu predominanță venoasă, stază sanguină cu trombusuri leucocitare, dilatație vasculară și distensia spațiilor perivascularare, ocupate de o serozitate. Această grupă se încadrează în "tipul toxic supra-acut" descris de Dagnellis în rujeolă.

464. G. MARINESCU, P. STROESCU, A. ABRAHAM. Manifestări nervoase în cursul rujeolei. Aspect clinic. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 3, 3-4, 109.

Se prezintă un studiu clinic al unui număr de 31 complicații nervoase scoase dintr-un mare grup de cazuri

- 378 -

nuanță intermediară între roșu și albastru; ele sînt înconjurate de un halo mai mult sau mai puțin accentuat. Incidența acestor formațiuni la bolnavii de oreillon este de 100%.

Studiul comparativ al celulelor găsite în salivă, precum și al celulelor epiteliale provenind din raclajul epitelului bucal la omul normal, a permis regăsirea acelorăși formațiuni la 20 din cei 21 indivizi sub observație.

Procentajul ridicat al incidenței acestor incluziuni la indivizii normali, obligă a se conchide că incluziile găsite în celulele salivale la urliani și descrise ca patologice pentru parotidita epidemică, de Sohler și Jaulmes, sînt incluzii "spontane" produse de virusuri care vegetează în cavitatea bucală a indivizilor sănătoși.

457. I. FRIEDMAN, I. SAMUEL, T. SANDULESCU -
Trei tulpini de virus urlian izolate din lichidul cefalorahidian provenit de la bolnavi cu parotidita epidemică. Comunicările Acad. R.P.R. 1955, 2, 9, 1385.

S-au izolat trei tulpini de virus urlian din lichidul cefalorahidian al unor copii bolnavi de parotidită epidemică. Două dintre copii prezentau forme meningeale clinic aparente, al treilea prezenta o meningită citologică. Tulpinile izolate de la bolnavii cu forme meningeale nete au dat, de la primul pasaj, hemaglutinări pozitive; tulpina izolată de la bolnavul cu meningită citologică a căpătat slabe calități hemaglutinante de la al doilea pasaj.

Se subliniază atingerea sistemului nervos de către virusul urlian, atingere care poate surveni înaintea apariției parotiditei, cîte odată fără nici un semn clinic de meningită.

- 379 -

458. I. SAMUEL, I. FRIEDMAN, R. WIEGLER, T. SANDULESCU -
Reacția de fixare a complementului în diagnosticul infecțiilor urliene. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 3, 387.

S-a preparat un antigen V pentru reacția de fixare a complementului, plecînd de la lichidul alantoidian, infectat cu o tulpină autohtonă.

Cercetările făcute cu acest antigen pe 135 de seruri, cu reacția de fixare a complementului, au demonstrat specificitatea antigenului și utilitatea reacției în diagnosticul infecțiilor urliene. Se consideră pozitiv pentru antigenul preparat un titru de 1/16, cînd este vorba de o singură testare și o creștere de cel puțin 4 ori, cînd este vorba de două testări, cu condiția ca primul ser să fie recoltat în primele zile de boală.

459. I. FRIEDMAN, I. SAMUEL, R. WIEGLER, T. SANDULESCU.
Valoarea comparativă a reacțiilor serologice în infecția urliană. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 4, 571.

S-a făcut un studiu comparativ al valorii reacțiilor de fixare a complementului (RFC) și de inhibare a hemaglutinării (HAI) pe 40 seruri provenind de la 24 bolnavi sau convalescenți de oreillon și de la 2 persoane normale fără antecedente urliene. S-a găsit un paralelism între titrurile acestor reacții. Rezultatele RFC sînt mai precoce, mai caracteristice și titrurile sînt mai ridicate. Se consideră RFC suficientă și mai indicată pentru diagnosticul serologic al infecțiilor urliene. Testul amilazuriei și amilazemiei poate de asemenea constitui un indiciu util și precoce.

460. I. SAMUEL -
Isolarea virusului urlian din lichidul cefalorahidian. Studiul tulpinilor. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 51.

- 376 -

- 1958, 2, 1, 55.
448. D.Sărățeanu, E.Opreșcu, N.Drăgănescu - Izolarea unui agent inframicrobian din grupul psittacosă-ornitoză dintr-o epizootie la rațe. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 1, 417.
449. D.Sărățeanu, N.Drăgănescu, R.Portocală, N.I.Ionescu - Pneumonia neorickettsiană. Izolarea și identificarea agentului patogen. Microbiol., parazitol., epidemiol. 1958, 6, 529.
450. D.Sărățeanu, N.Drăgănescu, E.Opreșcu - Izolări de virusuri deosebite de cele gripale din sindroame pulmonare simulând gripa. A III-a Conf.unională de gripă Kiev, 25.27 sept.1958.
451. R.Brauner, H.Leck, N.Bucur, D.Sărățeanu, N.Drăgănescu - Considerații asupra unor cazuri de ornitoză. Stud.vero.inframicrobiol.1959, 12, 1, 31.
452. V.Bușilă, I.Vasilescu, A.Fitărău, I.Montag, D.Sărățeanu, E.Opreșcu-Lidsieviici, E.Nastac - Contribuții la clinica ornitozei. Microbiol., parazitol., epidemiol.1959, 2, 132.
453. D.Sărățeanu, N.Drăgănescu - Transmitia experimentală la șobolanul de bumbac a unui germene neorickettsian, izolat dintr-un caz uman de pneumonie atipică. Acta Virologica, 1959, 2, 1, 46.
454. D.Sărățeanu, H.Tao, G.Marinescu - Infecția experimentală ornitozică la hamsteri. Comun.prezentată la Ses.st.festivă a Inst.Inframicrobiologie al Acad.R.P.R. 17-18 aug.1959, și la Conf.interregională de morfologie din Tg.Mureș, 18-19 dec.1959.

- 377 -

X

V A R I A

455. ACAD.ST.S.NICOLAU, R.PORTOCALĂ, N.CAJAL Colorabilită și morfologie du virus oulien obtenu par ponction parotidienne. Recueil d'études médicales, Bucarest 1959, 189.

În lichidul obținut prin puncție parotidiană de la 12 bolnavi de oreillon, s-a reușit să se pună în evidență cu ajutorul colorației Morosov sau cu aceea a lui Nicolau cu isamină fenicată, corpusculi elementari cocci - formi, al căror diametru aproximativ este de 120 m.μ. Aceste formațiuni corpusculare, întotdeauna egale cu ele înșile, se găsesc - pe froțiuni - grupate în grămezi.

Pe froțiurile făcute cu secreție de parotidă normală se pot întîlni, însă mult mai rar, formațiuni corpusculare de dimensiuni variabile și care pot reprezenta fie - excepțional - inframicrobi biofiți, fie mai mult granule citoplasmice normale, formațiuni cu care însă corpusculii urlieni nu pot fi confundați.

456. ACAD.ST.S.NICOLAU, R.PORTOCALĂ, N.CAJAL Incluzii citoplasmice în celule din saliva umană, atât la bolnavii de parotidita epidemică, cât și la indivizii normali. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 5, 411.

În citoplasma celulelor găsite în saliva bolnavilor de oreillon, s-au putut pune în evidență cu ajutorul colorației Mann modificată, incluziile descrise de Schier și Jaulmes. Dimensiunile acestor incluzii sferice sau ovale sînt cuprinse între 2 - 5 μ. În general ele sînt colorate în roșu, uneori în albastru deschis ori într-o

- 374 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

431. N.Cajal, D.Sărăteanu, G.Marinescu - Reacția Weil-Felix sero-reacție de diferențiere a pneumoniei primare inframicrobiene de pneumonia pneumococică și de cea rickettsiană (febra "q"). Comunicările Acad.R.P.R. 1951, 1, 8, 811.
432. N.Cajal - Diagnosticul de laborator al unor miyagawele (limfogranulomatoza benignă, trahomul și pneumonia atipică primară inframicrobiană) cu ajutorul reacției Weil-Felix. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 35.
433. N.Constantinescu, C.Dragomir, E.Duca, A.Vita, M.Darina, D.Ciochina - Cercetări experimentale în febra "q" din Moldova. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 99.
434. A.Stroe, C.Mușețeanu, V.Ciocilteu, G.Marinescu, Sp.Marinescu - Tifosul exantematic la copil. Comun.prezentată la Acad.R.P.R. Secț.St.Med., 30 dec. 1951.
435. A.Stroe, C.Mușețeanu, V.Ciocilteu, G.Marinescu, Sp.Marinescu - Cercetări de clinică și laborator pe bol bolnavi de tifos exantematic din epidemia 1946.1947. Comun. prezentată la Acad.R.P.R., Secț.St.Med. 30 dec.1951.
436. N.Constantinescu, C.Dragomir, E.Duca, M.Duca, Z.Carsman, A.Vita, E.Palade - Tulpini de virusuri meningo-pneumotrope izolate la om și la muridee. Bul.științ.Acad.R.P.R., Secț.St.Med. 1952, 4, 1, 321.
437. R.Brauner, N.Iack, H.Angeliescu, V.Nicolau, A.Derevici, A.Ciuculescu, D.Sărăteanu, I.Pandulescu, M.Eraclide, T.Pancu, I.Sandu - Studiu asupra pneumopatiei acute. Lucrările celei de a 2-a ses.științ. a I.M.F. București 1956, p.90.
438. C.Iacob - Limforeticuloză benignă de inoculare. Probleme de inframicrobiologie, Edit.Med. București 1956, 249.

- 375 -

439. P.Giroud, G.Marinescu - Réactions oculaires et nerveuses provoquées par l'injection dans la chambre antérieure de l'oeil, de rickettsiales ou d'éléments du groupe de la psittacose. C.R.Acad.Sci. 1957, 22, 2433.
440. P.Giroud, G.Marinescu - Hépatonéphrites chez des lapins nouveaux-nés, dues à des néorickettsiales ou à des éléments du groupe de la psittacose. C.R.Acad.Sci. 1957, 22, 2566.
441. N.Drăgănescu - Studiu asupra unor formațiuni eozinofile asemănătoare incluziilor prezente în interiorul citoplasmei celulelor din pneumonia experimentală neorickettsiană. Comunicările Acad.R.P.R., 1958, 8, 11, 1213.
442. N.Drăgănescu, Hung Tao - Meningita neorickettsiană experimentală la iepure. Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 8, 12, 1553.
443. N.Drăgănescu, D.Sărăteanu - Identificarea serologică a unui germene virulent neorickettsian izolat dintr-un caz uman de pneumonie atipică. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 61.
444. N.Drăgănescu, D.Sărăteanu - Existența germinilor neorickettsieni în Republica Populară Română. Studiul unei tulpini de neorickettsiae izolată dintr-un caz uman de pneumonie acută. A II-a Conf. a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct.1958.
445. P.Giroud, G.Marinescu - Lésions oculo-encéphaliques provoquées par différentes souches néorickettsiennes. Bull.Acad.Nat.Méd. 1958, 142, 5-6, 135.
446. P.Giroud, G.Marinescu, M.Dumas - Pouvoir toxique de deux types de souches néorickettsiennes; mise en évidence d'hépatonéphrites sur des lapins nouveaux-nés. Bull.Acad.Nat.Méd. 1958, 142, 17-18, 477.
447. D.Sărăteanu, N.Drăgănescu, R.Portocală, M.Căpleanu, N.Ionescu - Izolarea unui agent virotic la limita grupului rickettsiilor dintr-un caz de pneumonie atipică. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.

- 372 -

Cazuistica expusă ilustrează diversitatea formelor clinice a intensității sindromului pulmonar și dificultatea diferențierii pe criterii clinice a ornitosei de alte pneumopatii virotice.

Diagnosticul poate fi elucidat cu ajutorul reacțiilor serologice sau prin izolarea și apoi identificarea agentului patogen. În cazurile descrise, diagnosticul a fost făcut cu ajutorul reacției de fixare a complementului.

453. D.SARATEANU, N.DRAGANESCU Transmisia experimentală la șobolanul de bumbac a unui germene neorickettsian, izolat dintr-un caz uman de pneumonie atipică. Acta Virologica, 1959, 3, 1, 46.

S-a reușit transmiterea unei pneumonii neorickettsiene mortale (96 ore de la inoculare) la șobolanul de bumbac, prin inocularea pe cale intranasală a unei suspensii de sac vitelin sau de pulmon de șoarece mort în urma maladiei experimentale.

Leziunile microscopice predominante sînt în pulmon și constau în leziuni de ordin inflamator, edematos și congestiv.

Restul organelor prezintă leziuni mai mult de ordin circulator, leziunile inflamatorii fiind discrete sau absente.

Cu ajutorul colorației Giemsa s-a evidențiat atât prezența corpusculilor elementari neorickettsieni, atât în interiorul celulelor alveolare și bronșice, cât și extracelular.

454. D.SARATEANU, H.TAO, G.MARINESCU Infecția experimentală ornitozică la hamsteri. Comun.prezentată la Ses.st. festivă a Inst.Inframicrobiologie al Acad.R.P.R., 17-18 aug.1959 și la Conf.interregională de morfologie din Tg.Mureș, 18-19 dec.1959.

Lucrînd pe 93 hamsteri adulți și 58 pui, se des-

- 373 -

criu modificările morfopatologice produse la hamster în urma inoculării virusurilor ornitozice pe cale intracerebrală, intraperitoneală sau intranasală.

Din datele obținute rezultă că pentru diferențierea tulpinilor de virus ornitozic, nu se poate folosi criteriul histopatologic.

- 370 -

447. D.SARATEANU, N.DRAGANESCU, R.PORTOCALA, M.CEPILEANU, N. IONESCU Isolarea unui agent virotic la limita grupului rickettsiilor dintr-un caz de pneumonie atipică. - Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 55.

S-a reușit să se izoleze din sputa recoltată dintr-un caz uman de pneumonie atipică un agent virotic prin inocularea în sacul vitelin al ouălor embrionate de 7-12 zile și menținute la 37° și 34°, cît și transmiterea la șoarece pe cale intranasală a unei maladii mortale, transmisibile în serie.

Cu ajutorul colorației Macchiavello s-au pus în evidență pe frotiurile făcute din membrana vitelină a ouălor inoculate și pe amprente de pulmon de șoarece formațiuni corpusculare polimorfe de dimensiuni între 200 și 500 m.μ, colorate în roșu sau albastru.

Bazați pe examenele serologice efectuate bolnavului, cît și pe caracterele morfologice și de cultivare a virusului, se consideră că agentul izolat poate fi încadrat în grupul neorickettsiilor.

448. D.SARATEANU, E.OPRESCU, N.DRAGANESCU Isolarea unui agent inframicrobian din grupul psittacoză-ornitoză dintr-o epizootie la rațe. Stud.cerc.inframicrobiol.microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 417.

S-a izolat dintr-o epizootie la rațe un inframicrob care inoculat la șoarece pe cale intracerebrală, intranasală și intraperitoneală, produce o maladie mortală. În frotiurile de pulmon, splină, ficat, exudat peritoneal, agentul patogen apare polimorf, colorabil în roșu și albastru, cu ajutorul metodei Macchiavello, localizat sub formă de corpusculi intracelulari sau agregate extracelulare. În celulele epitelului alveolar se găsesc incluzii.

Caracterele patologice și morfologice ale agentului patogen determină pe autori să încadreze virusul în grupul psittacoză-ornitoză.

- 371 -

449. D.SARATEANU, N.DRAGANESCU, R.PORTOCALA, N.I. IONESCU Pneumonia neorickettsiană. Izolarea și identificarea agentului patogen. Microbiol., parazitol., epidemiol. 1958, 6, 529.

Se descrie un caz de pneumopatie acută de la care s-a putut izola din spută un germene identificat serologic ca aparținând neorickettsiilor descrise de Giroud și colaboratorii.

Acest germene, inoculat la șoarece pe cale intranasală, provoacă o pneumonie cu leziuni microscopice de infiltrație cu limfocite și polinucleare, precum și necroze.

450. D.SARATEANU, N.DRAGANESCU, E.OPRESCU Izolări de virusuri deosebite de cele gripale din sindroame pulmonare simlind gripa. A III-a Conf.unională de gripă Kiev, 25-27 sept.1958.

Se confirmă participarea virusului ornitozic în etiologia unor pneumopatii atipice și se atrage atenția asupra unui grup nou, neorickettsiile, ce poate produce același sindrom clinic.

451. R.BRAUNER, H.LACK, N.BUCUR, D.SARATEANU, N. DRAGANESCU Considerații asupra unor cazuri de ornitoză. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 1, 31.

Se descriu 81 cazuri de pneumopatii atipice, din care 8 sînt socotite ca pneumonii ornitozice și 25 ca suspecte de ornitoză.

Se prezintă aspectul clinic al cazurilor de ornitoză și se atrage atenția asupra existenței cazurilor de ornitoză în țara noastră.

452. V.BUSILA, I.VASILESCU, A.FITAREAU, I.MONTAG, D.SARATEANU, E.OPRESCU-LISSIEVICI, E.NASTAC Contribuții la clinica ornitozei. Microbiol., parazitol., epidemiol. 1959, 2, 132.

- 368 -

Microaglutinările pozitive, efectuate cu serurile anti preparate pe iepuri, față de antigenul Giroud, cit și caracterele morfologice și de cultivare a germenu - lui inframicrobian, îndreptățesc pe autori să considere acest germene izolat dintr-un caz uman de pneumonie atipică, ca aparținând grupului de neorickettsii descrise de Giroud.

444. N.DRAGANESCU, D.SARATEANU Existența germenilor neorickettsieni în Republica Populară Română. Studiul unei tulpini de neorickettsie izolată dintr-un caz uman de pneumonie acută. A II-a Conf. a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct. 1958.

Se studiază un agent virotic izolat în R.P.R. ce cultivă atât în sacul vitelin al ouălor embrionate, cit și intrapulmonar la șoarece și șobolanul de bumbac inoculați pe cale intranasală.

Germenele izolat, de formă rotundă sau ovalară este colorat în roșu și albastru cu ajutorul colorației Macchiavello, pe frotiurile din sacul vitelin și pe amprentele de pulmoni de șoarece și șobolan de bumbac.

Rezultatele serologice pozitive în reacția de microaglutinare dovedesc că acest germene inframicrobian aparține grupului neorickettsiilor.

Din punct de vedere microscopic, leziunile predominante la șoarecele și șobolanul de bumbac inoculați pe cale intranasală sînt localizate în ordinea gravității lor la nivelul pulmonului, rinichiului meningelui și ficatului, fiind constituite dintr-o infiltrație linfocito-polinucleară, stază și hemoragii.

Acest germene inoculat intrarahidian la iepure provoacă o meningo-encefalită.

Formațiunile eozinofile în citoplasma celulelor mononucleare și alveolare din pneumonia neorickettsiană experimentală la șoarece și șobolanul de bumbac, cit și

- 369 -

la embrionii ouălor inoculate intravitelin, par a fi rezultatul final al luptei între organism și germenele inframicrobian.

445. P.GIROUD, G.MARINESCU Lésions oculo-encéphaliques provoquées par différentes souches néorickettsiennes. Bull. Acad.Nat.Méd. 1958, 142, 5-6, 135

Pe baza unor observațiuni clinice privind complicațiile oculare în unele boli date de neorickettsii, au fost inoculați 16 iepuri în corneea anterioară anterioară a ochiului, uni sau bilateral, cu diverse tulpini (X.14, V.14, L.17 și Q.18) izolate în diverse regiuni și din sindroamele clinice cele mai variate.

Studiul clinic și anatomopatologic a arătat existența unei infecții oculare quasi globale (kerato-conjunctivită, uveită, neuropapilită optică), cu reacții vasculare meningoencebrale destul de importante.

A acțiunea toxică a neorickettsiilor care se multiplică în camera anterioară oculară, poate explica atât leziunile oculare, cit și alterațiile meningoencebrale.

S-a putut face, pe baza acestui studiu, o analogie între leziunile oculare și nervoase constatate la iepure și manifestările oculo-cerebrale observate la om în cursul bolii.

446. P.GIROUD, G.MARINESCU, N.DUMAS Pouvoir toxique de deux types de souches néorickettsiennes: mise en évidence d'hépatonéphrites sur des lapins nouveaux-nés. Bull.Acad.Nat.Méd. 1958, 142, 17-18, 477.

Inocularea diferitelor tulpini de neorickettsii, izolate de la oameni și de la animale bolnave și cultivate pe plămîni sau pe membrana vitelină a oului embrionat, la iepuri noi născuți și la sugari, a determinat importante leziuni hepatice și renale, analoage celor constatate în patologia renală.

- 366 -

relativ frecvent epidemii cu caracter familial sau intradomiciliar, subliniindu-se că pisica este purtător și eliminator de virus, fără a prezenta o simptomatologie manifestă. Distribuția geografică a acestei noi viroze cu sursă animală de infecție permite să se întrevadă o extindere remarcabilă.

439. P.GIROUD, G.MARINESCU Réactions oculaires et nerveuses provoquées par l'injection dans la chambre antérieure de l'œil, de rickettsies ou d'éléments du groupe de la psittacose. C.R.Acad.Sci. 1957, 26, 2433.

Injectarea de suspensii virulente de neorickettsii în camera anterioară a ochiului de iepure dă naștere unei infecții quasi globale a ochiului cu leziuni în special la nivelul corneei, coroidelor și papilei optice. Sistemul nervos reacționează printr-o meningoencefalită, cu modificări vasculare importante.

440. P.GIROUD, G.MARINESCU Hépatonéphrites chez des lapins nouveaux-nés, dues à des néorickettsies ou à des éléments du groupe de la psittacose. C.R.Acad.Sci. 1957, 26, 2566.

Activitatea nocivă a neorickettsiilor care se multiplică în organismul animalului, se manifestă prin variate depuneri la nivelul vaselor și a diferitelor viscere (plămân, cord, ficat, rinichi, splină, creier). Cele mai însemnate modificări histopatologice au putut fi observate la nivelul rinichiului și ficatului, cu predominanță leziunilor degenerative, constituid și un test al acțiunii toxice a unor tulpini de neorickettsii.

441. N.DRAGANESCU Studiu asupra unor formațiuni eozinofile asemănătoare incluziilor prezente în interiorul citoplasmei celulelor din pneumonia experimentală

- 367 -

- neorickettsiană. Comunicările Acad.R.P.R., 1958, 8, 11, 1213.

Cu ajutorul colorației Mann, s-au pus în evidență în citoplasma celulelor alveolare și mononucleare din infecția pulmonară neorickettsiană, formațiuni eozinofile foarte asemănătoare incluziilor.

Prezența acestor formațiuni în mononuclearele și celulele nervoase din meningita experimentală neorickettsiană la iepure, îndreptățește pe autor să le considere ca rezultat final al luptei dintre celulă și germele inframicrobian.

442. N.DRAGANESCU, HUNG TAO Meningita neorickettsiană experimentală la iepure. Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 8, 12, 1353.

Prin inocularea intrarahidiană la iepure, pe cale suboccipitală, a unei suspensii de pulmon de șoarece infectat experimental cu o tulpină de neorickettsie izolată în București, s-a reușit reproducerea unei meningite.

Din punct de vedere microscopic, se constată o infiltrație cu mononucleare și polinucleare la nivelul meningelui.

Unele din aceste celule mononucleare prezintă formațiuni eozinofile intracitoplasmice, identice cu cele descrise în citoplasma celulelor alveolare și mononucleare din pneumonia experimentală neorickettsiană. La nivelul parenchimului cerebral, subiacent meningelor, se pun în evidență leziuni de perivascularitate, noduli inflamatorii și prezența de formațiuni eozinofile în interiorul citoplasmei celulelor nervoase.

443. N.DRAGANESCU, D.SARATEANU Identificarea serologică a unui germene virulent neorickettsian izolat dintr-un caz uman de pneumonie atipică. Stud.cerc.infra microbiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 61.

- 364 -

435. A.STROE, C.MUSETEANU, V.CIOCILTEU, G.MARINESCU, SP.MARINESCU Cercetări de clinică și laborator pe Sol bolnavi de tifos exantematic din epidemia 1946-1947 Comun.prezentată la Acad.R.P.R., Sect. St. Med. 30 dec.1951.

Se face un studiu amănunțit clinic-statistic și de fiziopatologie clinică în legătură cu un lot de bolnavi (801 cazuri) din ultima epidemie de tifos exantematic (1946-1947).

Se fac noi precizări în legătură cu tensiunea arterială și modificările lichidului cefalo-rahidian din cursul tifosului exantematic. Statistica mai arată că febra durează 14 zile, așa cum se descrie clinic, de abia în 15-20% din cazuri; de asemenea, căderea febrei nu e frecvent bruscă, ci frecvent lentă (în 3-6 zile) în 80% din cazuri. Erupția apare cel mai des a 5-a zi de boală putând lipsi chiar în cazurile mai grave; de asemenea, ea poate apare și palmoplantar ori pe față, ca în febra butonoasă (13 cazuri din 801).

Se descrie un sindrom de a 9-a zi și un așa zis "efect presor": o parte din bolnavii care sucombă prezintă o ridicare a tensiunii arteriale, odată cu agravarea simptomatologiei neuropsihice.

436. N.CONSTANTINESCU, C.DRAGOMIR, E.DUCA, M.DUCA, Z.CARAMAN, A.VITA, E.PALADE Tulpini de virusuri meningo-pneumotrope izolate la om și la muridee. Bul. științ. Acad.R.P.R., Sect.St.Med. 1952, 4, 1, 321.

Au fost izolate pe cobai tulpini de virus de la bolnavi de meningită limfocitară și de la un șoarece capturat în locuința unuia dintre acești bolnavi. S-au pus în evidență activitate pneumotropă a virusului, manifestată prin focare întinse de pneumonie monocelulară amicrobiană, precum și capacitatea in vivo genetica, cu includii bazofile în citoplasma celulelor hepatice. An-

- 365 -

samblul acestor calități, plus cultivabilitatea exclusivă în sacul vitelin al oului embrionat, au permis apropierea de virusurile din familia Miyagawanellae, grupul psittacoso-limfogranulomatozo-pneumonic.

437. R.BRAUNER, N.LACK, H.ANGELESU, V.NICOLAU, A.DEREVICI, A.CIUCULESCU, D.SARATEANU, I.PANDELESCU, M.ERACLIDE, T.PANCU, I.SANDU Studiu asupra pneumopatiei acute. Lucrările celei de a 2-a ses.științ. a I.M.F. București 1956, p.90.

În scopul stabilirii etiologiei diagnosticului, terapiei și profilaxiei unor pneumopatii acute cu caracter atipic, pe lângă celelalte mijloace de diagnostic s-au folosit și reacția Hirst, reacția de aglutinare la rece, reacția Weil-Felix și hemograma.

Se constată intervenția predominanței etiologiei gripale la majoritatea pneumopatiilor acute, cu maximum de incidență toamnă și primăvara. Se stabilește de asemenea etiologia virotică gripală a unor pleurezii fibrinoase.

438. C.IACOB Limforeticuloza benignă de inoculare. Probleme de Inframicrobiologie, Edit.Med. București 1956, 249.

Sînt prezentate datele recente asupra acestei noi entități nosologice pentru care în 1950 s-au propus denumirile de "boala ghiarelor de pisică" (R.Debré) și "limfocitoza benignă de inoculare" (P.Mollaret). Se expun aspectele epidemiologice, etiologice și experimentale, simptomatologia, formele clinice, diagnosticul pozitiv și diferențial, modificările histologice etc., încheindu-se cu terapeutica eficace.

Se desprinde faptul că în cele peste 300 cazuri semnalate în literatură pînă în 1954, investigațiile anamnestice au stabilit că 83% din bolnavi au venit în contact, uneori sau repetat, cu pisici; sînt menționate

- 362 -

IX

NEORICKETTSIOZE SI PARARICKETTSIOZE

431. N.CAJAL, D.SARATEANU, Gh.MARINESCU Reacția Weil-Felix sero-reacție de diferențiere a pneumoniei primare inframicrobiene de pneumonia pneumococică și de cea rickettsiană (febra "Q"). Comunicările Acad.R.P.R. 1951, 1, 8, 811.

Urând sero-reacția Weil-Felix, în 21 cazuri de pneumonie primară inframicrobiană, s-a constatat că această reacție este pozitivă în toate cazurile, la un titru superior lui 1/320, pe cînd în alte afecțiuni pulmonare, ea este negativă sau rare ori pozitivă, atînd atunci un titru maxim de 1/160.

Se conchide că reacția Weil-Felix poate fi utilizată cu succes pentru diagnosticul de laborator al pneumoniilor primare inframicrobiene și în special, pentru a le diferenția de pneumonia pneumococică și de febra "Q".

432. N.CAJAL Diagnosticul de laborator al unor miyegavele (limfogranulomatoza benignă, trahomul și pneumonia atipică primară inframicrobiană) cu ajutorul reacției Weil-Felix. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 35.

Pe baza existenței unor fracțiuni antigenice comune grupului pararickettsiilor, s-a urmărit printre alte reacții de diagnostic, și reacția Weil-Felix în cîteva miyegavele (limfogranulomatoza benignă, trahom și pneumonia atipică primară).

Cercetările efectuate au permis să se stabilească că reacția Weil-Felix este pozitivă în trahom, indiferent de stadiul bolii, în limfogranulomatoza benignă, în

- 363 -

special în forma inguinală și într-un mare număr de pneumonii primare atipice.

433. N.CONSTANTINESCU, C.DRAGOMIR, E.DUCA, A.VITA, M.DARINGA, D.CIOCHINA Cercetări experimentale în febra "Q" din Moldova. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol. parazitol. 1951, 2, 1-4, 99.

Au fost izolate mai multe tulpini de Rickettsia burneti din focare apărute simultan în cursul lunii aprilie în două zone din Moldova. Rickettsiile au produs infecția caracteristică la cobai și au fost cultivate pe membrana vitelină a oului embrionat. Prin reacții de imunitate încrucișată, s-a stabilit identitatea antigenică între R.burneti din Moldova și R.burneti izolate în alte regiuni ale țării.

434. A.STROE, C.MUȘTEANU, V.CIOCILTEU, G.MARINESCU, SP.MARINESCU Tifosul exantematic la copil. Comun.prezentată la Acad.R.P.R., Secț.St.Med., 30 dec.1951.

Observațiunile clinice și unele date de laborator pe 393 copii din epidemia de tifos exantematic din 1946-1947, confirmă părerea că copilul face în general un tifos exantematic benign: febră moderată cu durată mică (sub 12 zile), erupție discretă ori absentă (15% din cazuri), complicații respiratorii și cardiovasculare scăzute, semne neuropsihice moderate etc.

Splenomegalia a fost întâlnită în 60% din cazuri, hepatomegalia în 25% cazuri, analiza de urină anormală în 20% din cazuri, lichidul cefalorahidian cu modificări fizico-chimice în 70-80% din cazuri.

Reacția Weil-Felix a fost mai des negativă decît la adult. Mortalitatea absentă.

IP

IP

- 360 -

- late de la păsări. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 8, 1-2, 111.
420. I.Suhaci, R.Ursache, V.Tomescu - Cercetări asupra posibilității de vaccinare antivariolică a porumbelilor cu virus variolic de curcă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 7, 3-4, 403.
421. I.Suhaci, R.Ursache - Recherches sur l'immunisation dans la variole aviaire, în "Hommage à la mémoire du Prof.Paul Riegler", București 1957, Edit.AgroSilvică de Stat, 117.
422. I.Suhaci, R.Ursache, V.Tomescu - Utilizarea virusului homolog în vaccinarea antivariolică a găinilor.Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 3, 305.

Boala Rubarth

423. C.Surdan, C.Cure, M.Wegener, E.Dumitriu - Identificarea virusului encefalomielitei infecțioase a vulpilor în Republica populară Română. I-a Conf.a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct.1955.
424. C.Surdan, C.Cure, M.Wegener, E.Dumitriu - Studiu epizootologic asupra encefalomielitei infecțioase a vulpilor argintii. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 7, 1-2, 101.
425. C.Surdan, E.Dumitriu, C.Cure, M.Wegener - Studiu asupra modificărilor anatomic și histopatologice produse de virusul encefalomielitei vulpilor la vulpile și cîinii infectați natural sau experimental. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 1, 71.
426. C.Surdan, C.Cure, M.Wegener, E.Dumitriu - Studiu asupra imunizării în encefalomielita infecțioasă inframicrobiană a vulpilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 3, 323.
427. C.Surdan, C.Cure, E.Dumitriu-Carcl - Cercetări asupra virusului hepatitei contagioase a cîinilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 4, 527.

- 361 -

428. C.Surdan, C.Cure, E.Dumitriu, I.Dumitrescu - Studiu asupra hepatitei contagioase cîine (Rubarth) în RPR. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 1, 39.
429. C.Surdan, E.Dumitriu, C.Cure - Cercetări asupra cultivării virusului hepatitei contagioase cîine pe embrionul de găină. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 2, 143.
430. C.Surdan, C.Cure, E.Dumitriu, M.Wegener - Investigation concerning the relationship of silver fox virus encephalitis to infectious canine hepatitis of Rubarth. Acta Virologica, 1959, 3, 2, 115.

- 358 -

402. C.Serbănescu, I.Suhaci, C.Surdan, M.Tagă - Leziunile histopatologice ale membranei corio-alantoidă și ale embrionilor de găină, produse de virusul maladiei de Newcastle, compa rativ cu cele produse de virusul pestei clasice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-2, 171.
403. I.Suhaci, C.Surdan, M.Tagă, C.Serbănescu - Stabilirea momentului apariției și durata imunității conferite de vaccinul antipestos aviar. Stud.cerc.infra-microbiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 1-2, 81.
404. C.Surdan, I.Suhaci, M.Tagă, S.Mihăiță - Studiu asupra preparării serului antipestos aviar pe mamifere și gîscă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 3-4, 17.
405. I.Suhaci, M.Tagă - Vaccinarea contra pseudopestei aviare cu virus atenuat (tulpina H). Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1954, 2, 3-4, 425.
406. P.Athanasie-Stroescu, Al.Petrescu, M.Gruia - Incercări de variație dirijată a virusului pestos aviar (tulpina 863 adaptată la șoareci). Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 3, 379; Voprosi virusologhii, 1959, 1, 76 și Rev.Sci.Med. 1959, 4, 11.
407. I.Suhaci, R.Ursache, E.Popa - Asupra conservabilității virusului pseudopestos aviar, tulpina Hertfordshire. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 2, 213.
408. I.Suhaci, D.Nedelciu, M.Rosenblum - Stabilirea momentului apariției duratei stării de rezistență conferite de vaccinul antipestos aviar "H". Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 3, 361.
409. I.Suhaci, D.Nedelciu, M.Rosenblum - Relațiile dintre capacitatea infectantă și cea hemaglutinantă la diferite tulpini de virus pseudopestos aviar. An.Inst. Pasteur, București 1957, 2, 75.
410. I.Copelovici, M.Cepleanu - Cercetări asupra acțiunii ribonucleazei în dezvoltarea virusului Newcastle în

- 359 -

- oul de găină embrionat și dezembrionat. Nota 1. Studiul proprietăților hemaglutinante. Comun.prezentată la Inst.inframicrobiologie al Acad.R.P.R. 31 iulie 1958.
411. I.Suhaci, L.Bran, V.Tomescu, R.Ursache, E.Popa - Observații asupra vaccinării puilor de găină contra boalei de Newcastle. A II-a Conf.a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct.1958.
412. I.Suhaci, V.Tomescu, R.Ursache - Beitrag zum Studium der spezifischen Prophylaxe der Geflügelpest in Rumänien. Monatshefte für Veterinärmedizin, Leipzig, 1958, 12, 673.

Variole animale

413. P.Stoicescu - Date noi asupra structurii corpusculilor lui Bollinger din variola aviara. Bul.știint.Acad. R.P.R. Sect.St.Med. 1951, 2, 3, 869.
414. I.Suhaci, C.Surdan, M.Tagă, V.Tomescu, C.Serbănescu - Cercetări în variola aviara. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 3-4, 29.
415. L.Pascu - Cercetări asupra fenomenului de sensibilizare a virusului variolic ovin. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 8, 3-4, 453.
416. I.Suhaci, R.Ursache, C.Surdan, V.Tomescu - Utilizarea virusurilor variolice de cultură pe membrana corio-alantoidă ca material antigenic pentru prepararea vaccinurilor antivariolice aviare. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 8, 1-2, 119.
417. I.Suhaci, R.Ursache - Valoarea imunizantă comparativă a diferitelor vaccinuri antivariolice ovine. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 8, 3-4, 443.
418. C.Surdan, L.Pascu, M.Wegener, C.Cure - Cercetări asupra obținerii unui vaccin antivariolic aviar adsorbit pe Al (OH)₃. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 8, 1-2, 131.
419. V.Tomescu, I.Suhaci, R.Ursache - Relațiile imunobiologice dintre diferitele tulpini de virus variolic izo-

- 356 -

385. Vl. Wymohradnik, I. Gheorghiu, T. Albu - Prepararea serului antipestos porcin cu virusul pestos din sângele infectat cu pasteurele, salmonelle sau cocace și format "in vitro". Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, 1-4, 183.
386. S. Mihăiță, V. Tomescu, I. Suhaci, I. Isopescu, L. Pascu, M. Popa - Cercetări experimentale cu privire la folosirea vaccinurilor antipestoase porcine inactivate cu cristal violet. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1954, 2, 3-4, 435.
387. S. Mihăiță, M. Popa, V. Tomescu, L. Pascu, I. Gheorghiu, P. Oncioiu, I. Marinescu - Vaccinul antipestos porcin preparat din sânge virulent și inactivat cu cristal violet. Studiul experimental și rezultatele preliminare obținute în practică. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 2, 1-2, 119.
388. S. Mihăiță, I. Gheorghiu, P. Oncioiu, M. Popa, T. Albu, I. Marinescu - Observații privind durata imunității active conferită de vaccinul antipestos porcin format adsorbit pe hidroxid de aluminiu. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 3, 2, 221.
389. S. Mihăiță, V. Stoican - Acțiunea meriolatului de sodiu asupra virusului pestos porcin. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 3, 4, 581.
390. S. Mihăiță, M. Popa, L. Pascu, I. Gheorghiu, A. Elefterescu - Cercetări experimentale privind aplicarea virusului pestos porcin lapinizat în imunizarea activă antipestoasă la porc. Notă preliminară. Comun. prezentată la Inst.inframicrobiologie al Acad.R.P.R. 9 sept. 1957.
391. I. Gheorghiu, S. Mihăiță, P. Oncioiu, T. Albu, M. Popa, M. Alboiu - Contribuții la studiul imunității în pesta porcină. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 65.
392. I. Gheorghiu, S. Mihăiță, T. Albu, M. Popa - Acțiunea înghețului și dezghețului asupra vaccinului antipestos

- 357 -

- porcin adsorbit format. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 3, 199.
393. I. Gheorghiu, T. Albu, S. Mihăiță, M. Stanca, A. Nica - Cercetări asupra factorilor care condiționează valoarea imunizantă a vaccinului antipestos porcin inactivat cu cristal violet. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 3, 351.
394. V. Tomescu, S. Mihăiță, L. Pascu, I. Gheorghiu, M. Popa, S. Tîmbrea, A. Elefterescu - Rezultate obținute în R.P.R. în combaterea pestei porcine prin aplicarea virusului pestos lapinizat. A II-a Conf. a virusologilor cehoslovaci. Bratislava, 14-17 oct. 1958.
395. I. Gheorghiu, S. Mihăiță, T. Albu, M. Stanca, M. Popa - Stabilirea momentului instalării imunității active la porcii vaccinați contra pestei cu vaccin adsorbit format. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 63.

Pesta și pseudopesta aviară

396. R. Portocală, N. Cajal - Cercetări asupra pestei aviare. I. Studiul histopatologic în boala experimentală a șoarecelui. Stud.cerc.inframicrobiol. 1950, 1, 1, 165.
397. I. Suhaci, C. Surdan, M. Taga, S. Mihăiță - Cercetări asupra pestei aviare. Stud.cerc.inframicrobiol. 1950, 1, 2, 207.
398. I. Suhaci, C. Surdan, M. Taga, S. Mihăiță - Cercetări asupra vaccinului antipestos aviar. Bul. științ. Acad. R.P.R. Sect. St. Med. 1950, 2, 5, 379.
399. C. Surdan, I. Suhaci, M. Taga - Studiul asupra clasificării tulpinilor de pestă aviară. Lucrările ses. Sect. St. Med. Acad. R.P.R., 2-12 iunie 1950, București. Edit. Acad. R.P.R. 1950, p. 1255.
400. C. Surdan, I. Suhaci, M. Taga, A. Dumitrescu - Studiul asupra preparării și folosirii serului antipestos aviar. An. Acad. R.P.R., Sect. St. Med. 1950, 2, mem. 27, 985.
401. M. Taga, I. Suhaci, C. Surdan, S. Mihăiță - Studiul aplicării reacției de hemaglutinare (H.A.) și de hemaglutino-inhibare (H.A.I.) în pesta aviară. Bul. științ. Acad. R.P.R. Sect. St. Med. 1950, 2, 5, 445.

- 354 -

Neuroviroza hidropigenă a peștilor.

370. R.Dinu - Cercetări în neuroviroza hidropigenă epizootică a peștilor (Hidropizia infecțioasă). Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 43.
371. Acad.St.S.Nicolau, Gh.Dinulescu, I.Rădulescu, R.Constantiniu. Neuroviroza hidropigenă a peștilor. I- Generalități și date epizootologice asupra "hidropiziei" infecțioase a peștilor în R.P.R. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 53.
372. Acad.St.S.Nicolau, Gh.Dinulescu, R.Dinu, M.Sepeanu-Firică, I.Rădulescu, R.Constantiniu, N.Vasiliiu, O.Mitroiu - Studiu clinic al neurovirozei hidropigene a peștilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 67.
373. Acad.St.S.Nicolau, Gh.Dinulescu, R.Dinu, M.Sepeanu-Firică, O.Mitroiu - Leziunile sistemului nervos central în neuroviroza hidropigenă a peștilor (Hidropizie infecțioasă). Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 77.
374. Acad.St.S.Nicolau, Gh.Dinulescu, R.Dinu, M.Sepeanu-Firică - Interpretări asupra etiopatogeniei neurovirozei hidropigene a peștilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 85.
375. Acad.St.S.Nicolau, M.Sepeanu-Firică, R.Dinu, O.Mitroiu. - Reacția de hemoaglutinare în neuroviroza hidropigenă a peștilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 1-2, 209.
376. Acad.St.S.Nicolau, R.Dinu, M.Sepeanu-Firică, O.Mitroiu. - Histopatologia sistemului nervos periferic în neuroviroza hidropigenă a peștilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 1-2, 210.
377. Acad.St.S.Nicolau, R.Dinu, M.Sepeanu-Firică, O.Mitroiu - Morfologia virusului neurovirozei hidropigene a peștilor studiată cu ajutorul microscopului electronic. Comunicările Acad.R.P.R. 1952, 2, 3-4, 301.

- 355 -

378. R.Dinu, C.Rădulescu, C.Albu, N.Vasiliiu, O.Mitroiu, C.Iacob - Încercări de vaccinare în neuroviroza hidropigenă a peștilor. Lucrările ses.Secșt.med. Acad.R.P.R. 22-24 iunie 1954, București, Edit.Acad.R.P.R. p.701.
379. Gh.Dinulescu, I.Rădulescu, R.Dinu, G.Mărinescu, N.Vasiliiu, C.Albu, R.Constantiniu, O.Mitroiu, C.Iacob, C.Ibășescu, E.Nastac - Noi cercetări asupra neurovirozei hidropigene la peștii din R.P.R. Lucrările ses.Secșt.med. Acad.R.P.R., 22-24 iunie 1954, București, Edit.Acad.R.P.R., p.665.
380. Gh.Dinulescu, G.Mărinescu, I.Rădulescu, N.Vasiliiu, O.Mitroiu, R.Constantiniu, C.Ibășescu - Evoluția tabloului morfofpatologic al neurovirozei hidropigene a peștilor. Lucrările ses.Secșt.med. Acad.R.P.R., 22-24 iunie 1954, București, Edit.Acad.R.P.R., p.689.

Festa porcine

381. Wynthradnyk V.I., I.Marinov, I.Gheorghiu, A.Popescu - Cercetări asupra vaccinării contra pestei porcine. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 1, 185.
382. V.I.Wynthradnyk, I.Marinov, I.Gheorghiu - Cercetări comparative asupra valorii imunogene a vaccinurilor atipestoase porcine, preparate din splină, ficat, sau creier virulent. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 2, 255.
383. V.I.Wynthradnyk, I.Marinov, I.Gheorghiu, N.Sirbu - Acțiunea bacterică a tripaflavinei și acriflavinei asupra pasteurelelor din singele utilizat pentru hiperimunizarea porcilor producători de ser antipestos. Lucrările ses.științ.ale Acad.R.P.R., iunie 1950, p.1397.
384. V.I.Wynthradnyk, I.Marinov, I.Gheorghiu - Cercetări comparative asupra valorii imunogene a vaccinului contra pestei porcilor. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 5, 455.

- 352 -

430. C.SURDAN, C.CURE, E.DUMITRIU, M.WEGENER Investigation concerning the relationship of silver fox virus encephalitis to infectious canine hepatitis of Rubarth. Acta Virologica, 1959, 2, 2, 115.

Se descrie hepatita contagioasă a cîinilor - Rubarth, făcîndu-se un studiu epizootologic, clinic, anatomic și histopatologic comparativ al encefalitei vulpiilor și al hepatitei contagioase canine.

În vederea diagnosticului hepatitei contagioase canine, s-au folosit metode hematologice, biochimice, histologice și experimentale.

Virusul encefalitei izolat de la vulpi s-a dovedit patogen pentru căței producînd o boală identică cu hepatita contagioasă canină. Patogenitatea virusului pentru vulpile adulte nu s-a modificat prin pasagiile pe căței.

În urma studiilor epizootologice și experimentale, s-a dovedit că hepatita contagioasă canină poate fi transmisă prin vaccinul antirabic glicero-fenolat dacă pentru prepararea acestui vaccin s-a folosit creier de căței infectați cu hepatita contagioasă canină.

Virusul hepatitei contagioase canine a fost cultivat în oul embrionat, producînd infiltrația și inflamația membranei și hemoragii, degenerări și necroze ale embrionului.

Identitatea celor două virusuri a fost dovedită prin testul imunității încruciate, folosîndu-se seruri imune și vaccin monovalent.

Cu tulpinile celor două virusuri izolate de la cîini și vulpi, s-a preparat un vaccin adsorbit pe $Al(OH)_3$ și formolat 0,25%. Valoarea imunogenă a vaccinului a fost testată pe 500 vulpi și 500 cîini. S-a preparat de asemenea un ser imun, care s-a dovedit foarte util atunci cînd este folosit profilactic.

IP

- 353 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

Boala Aujeszki

363. C.Surdan, E.Dumitriu, C.Cure, M.Wegener - Modificări histologice produse de virusul Aujeszki la diverse specii animale (infecție naturală și experimentală). Comun.prezentată la I-a Conf.a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct.1955.
364. C.Surdan, C.Cure, M.Wegener - Rolul porcilor ca purtători și eliminatori de virus în boala lui Aujeszki. Comun.prezentată la I-a Conf.a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct.1955.
365. I.Suhaci, R.Ursache, V.Tomescu - Observații asupra cultivării virusului Aujeszki pe embrionul de găină. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 1, 111.
366. C.Surdan, C.Cure, M.Wegener, E.Dumitriu, A.Elefterescu, Z.Lozinschi - Studiu epizootologic, anatomic clinic și experimental asupra bolii lui Aujeszki. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3-4, 355.
367. V.Tomescu, L.Pascu, N.Carp, E.Edu, S.Tibrea, V.Dohotaru - Prepararea experimentală a serului contra bolii lui Aujeszki pe cai și porci. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 1, 43, și Rev. Sci.Méd. 4, 135.

Boala lui Carré

368. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal, M.Cruia - Studiu asupra incluziilor ce caracterizează jigodia. Bul. științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 5, 1263.
369. C.Surdan, Ar.Petrescu, N.Angheliescu, E.Dumitriu, N.Drăgănescu - Cercetări clinice și histopatologice în forma nervoasă a bolii lui Carré. Stud.cerc.neurologie, 1959, 4, 4, 499.

- 348 -

te organele. Ficatul prezintă modificări patognomice reprezentate prin degenerescențe și necroze nodulare, grave tulburări cito-nucleare cu prezența incluziilor în nucleii celulelor hepatice și mai rar în nucleii celulelor endoteliale.

În sistemul nervos se constată leziuni hemoragice și infiltrative, nodulare sau difuze, perivascularite, degenerescențe neuronale cito-nucleare și cromatoliză. Procesele de neuronofagie sînt extrem de rare.

Virusul encefalomielitei, izolat de la vulpile argintii, inoculat la căței, produce aceleași modificări anatomo-histopatologice ca și virusul hepatitei contagioase a cîinilor (Rubarth), ceea ce pledează pentru unicitatea etiologică a celor două boli.

426. C.SURDAN, C.CURE, M.WEGENER, E.DUMITRIU Studiu asupra imunizării în encefalomielita infecțioasă inframicrobiană a vulpilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 3, 323.

S-a preparat după o formulă proprie un vaccin antiencefalomielitic adsorbit pe $Al(OH)_3$ și formolat 0,25% pentru imunizarea activă a vulpilor argintii. Ca masă antigenică s-au folosit ficatul, splina și ganglionii limfatici, recoltați de la cățelei infectați experimental cu virusul encefalomielitei vulpilor.

Proporția elementelor componente ale vaccinului contra encefalomielitei vulpilor este: organe 4 gr. în suspensie soluție tampon Jensen 33,62%; $Al(OH)_3$ cu pH 5,9 după sterilizare 66,39%; formol 40 vol. 0,25% - pH-ul final al vaccinului variază între 6,6 - 6,9.

Vaccinul preparat după această formulă, inoculat pe cale subcutanată în doză de 2 și 3 ml la căței, imunizează solid animalele care supuse infecției de control cu 1 ml virus encefalomielitic, pe cale intraperitoneală la 15-21 zile după vaccinare, rezistă 100%.

- 349 -

Pentru imunizarea activă a vulpilor argintii s-a folosit doza de 2-3 ml pentru puii de vulpe și 5 ml pentru vulpile adulte. După vaccinare se înregistrează o ușoară reacție generală care durează 1-3 zile, manifestată prin stare subfebrilă, inapetență sau, apetit redus și stare de torpoare. Local se înregistrează incipient un proces inflamatoriu care se amendează în 7-8 zile, rămînînd în țesutul conjunctiv un nodul dur și boselat de mărimea unei nuci, care dispare treptat în 3-4 luni.

Prin folosirea acestui vaccin la imunizarea activă a vulpilor adulte și a puilor de vulpe dintr-o rescătorie puternic contaminată de encefalomielită inframicrobiană, s-a reușit într-un an să se ocotească efectiv această boală.

Vaccinul se folosește cu succes și pentru imunizarea cîinilor contra hepatitei contagioase inframicrobiene.

Concomitent, s-a preparat și un ser imun contra encefalomielitei vulpilor, prin hiperimunizarea cîinilor, care s-a dovedit a avea o ridicată valoare preventivă.

427. C.SURDAN, C.CURE, E.DUMITRIU-CAROL Cercetări asupra virusului hepatitei contagioase a cîinilor. Stud. cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957 8, 4, 527.

Prin cercetări experimentale, s-a stabilit că tulpinile de virus de hepatită contagioasă canină și de encefalomielită infecțioasă a vulpilor, izolate în R.P.R. sînt patogene pentru pisoi, porci, mîji, miei, pui de cobai, pui de șobolani albi, șoareci albi tineri, hamsteri aurii tineri și pui de găină. Infecția experimentală a celor 9 specii s-a făcut pe căi diferite (subarahnoidiană, intracerebrală și intraperitoneală) folosindu-se doze adecuate fiecărei specii și fiecărei căi

- 346 -

ducind pierderi foarte mari printre puii de vulpe (1-4 luni) și mai puțin printre vulpile adulte.

Simptomele clinice și modificările anatomo-patologice sînt caracteristice encefalomielitei infecțioase a vulpilor.

Boala a putut fi transmisă experimental la vulpe prin inocularea intramuscular a unei suspensii de creier recoltat de la vulpile moarte.

Prin inocularea intrarahidiană cu suspensii de creier și filtrate prin Seitz EK₆, s-a reușit infectarea căștelor cu virusul encefalomielitei infecțioase a vulpilor. Prin pasajii în serie pe căștelor, s-a reușit adaptarea virusului encefalomielitei vulpilor la această specie.

Virusul encefalomielitei vulpilor produce la căștelor semne clinice și modificări anatomo-patologice asemănătoare hepatitei infecțioase a cîinilor, descrisă de Rubarth.

424. C.SURDAN, C.CURE, M.WEGENER, E.DUMITRIU Studiu epidemiologic asupra encefalomielitei infecțioase a vulpilor argintii. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 2, 1-2, 101.

Cercetările efectuate au pus în evidență, pentru prima dată, existența encefalomielitei vulpilor în țară.

Encefalomielita vulpilor s-a dovedit a fi o boală enzootică, care produce pierderi foarte mari printre tinereții de 1-3 luni și mai puțin printre vulpile adulte.

Persistența bolii într-o crescătorie este condiționată de existența purtătorilor și excretorilor de virus, reprezentați prin vulpile trecute prin boală.

Simptomele clinice și modificările anatomopatologice constatate la vulpile moarte sînt caracteristice encefalomielitei infecțioase.

- 347 -

Prin inoculările subarahnoidiene la căștelor, s-a reușit să se obțină trecerea virusului encefalomielitei vulpilor la aceștia. După 6 treceri la căștelor, virusul encefalomielitei vulpilor s-a adaptat perfect la sistemul nervos central al căștelor, producînd imbolnăvirea și moartea acestora în 100% din cazuri.

Virusul encefalomielitei vulpilor inoculat la căștelor, produce semne clinice și modificări anatomopatologice similare hepatitei infecțioase a cîinilor, descrise de Rubarth.

425. C.SURDAN, E.DUMITRIU, C.CURE, M.WEGENER Studiu asupra modificărilor anatomo și histopatologice produse de virusul encefalomielitei vulpilor la vulpile și cîinii infectați natural sau experimental. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 1, 71.

S-au cercetat anatomo și histopatologic 18 vulpi argintii, moarte sau sacrificate și 35 căștelor morți în urma infecției naturale sau experimentale cu virusul encefalomielitei inframicrobiene.

Modificările anatomo-histopatologice constatate la vulpi au fost reprezentate prin procese inflamatorii și degenerative ale elementelor sistemului reticulo-endotelial, hemoragii și infiltrații celulare în diferite organe și țesuturi, leziuni degenerative citonucleare în ficat, rinichi și suprarenală. Sistemul nervos prezintă procese de leptomeningită, encefalită corticală difuză cromatoliză și degenerescență neuronală.

La căștelor se constată anemie generală, subicter, exudate în cavități, leziuni inflamatorii și degenerative ale elementelor sistemului reticulo-endotelial, hemoragii și infiltrații celulare care condiționează o întreagă gamă de tulburări trofico-degenerative în tot

- 342 -

riolice aviare (galinar, columbar și de curcă), există următoarele relații:

Virusul galinar, deși nu este patogen pentru porumbel, provoacă o imunitate completă atât găinilor, cât și curcilor, contra virusului columbar. De asemenea, virusul galinar conferă imunitate și contra virusului de curcă.

Virusul columbar de crustă (nemodificat prin cultivare pe ouă embrionate de găină), cât și virusul de curcă (de crustă), nu conferă o imunitate totală găinilor contra virusului galinar.

Virusul de curcă conferă o imunitate inconstantă față de virusul columbar și invers, de unde se deduce o mare apropiere între virusul columbar și tulpina de virus variolic izolată la noi în țară de la curcă, care ar putea fi o tulpină columbară adaptată pe curcă. Totuși, nu există identitate între factorii antigenici ai virusului columbar și ai celui de curcă, după cum reiese din probele de infecție și imunitate încrucișată între aceste două tipuri de virus, efectuate pe găini și pe curci.

Se poate deduce că virusul variolic galinar are o constituție antigenică mai complexă decât virusul columbar și acesta la rândul său o constituție mai complexă decât virusul variolic de curcă, dar pe lângă antigenii comuni, fiecare tip de virus variolic aviar posedă și unul sau mai mulți antigeni proprii, fapt care explică unele rezultate discordante obținute în probele de imunitate încrucișată.

420. I. SUHACI, R. URSACHE, V. TOMESCU Cercetări asupra posibilității de vaccinare antivariolică a porumbelilor cu virus variolic de curcă. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 2, 3-4, 403.

Se expun rezultatele vaccinării antivariolice a porumbelilor cu ajutorul virusului variolic izolat de la

- 343 -

curci bolnave în crescătoriile unde boala nu a atins găinile.

Experiențele de imunizare au fost făcute atât în laborator, cât și pe teren pe un efectiv aproape de 1.000 porumbel.

Virusul vaccin utilizat este format dintr-un triturat de membrane alanto-amniotice, pe care a fost cultivat virusul variolic de curcă, virus care a suferit până atunci 4-6 pasaje consecutive in vivo pe pielea porumbelului, precum și a unei cultivări pe membrana corio-alantoidă.

Vaccinarea a fost făcută în crescătorii infectate cu vaccin conservat un timp mai mult sau mai puțin lung.

Rezultatul reacțiilor foliculare post-vaccinale variază între 77,5 și 97,3%, după vîrstă și modul de preparare a vaccinului.

Noile îmbolnăviri se opresc după 7 zile de la vaccinare și nu mai apar timp de 8 luni, epocă cînd apare la tineretul nevaccinat.

Nu există o identitate imunologică între virusul variolic de curcă și cel de găină, ca între virusul de curcă și cel de porumbel, unde relațiile imunologice sînt importante și pot conferi o imunitate încrucișată care este cu atât mai mare cu cât virusul variolic de curcă a fost în prealabil adaptat pe pielea porumbelului.

421. I. SUHACI, R. URSACHE Recherches sur l'immunisation dans la variole aviaire, în "Hommage à la memoire du Prof. Paul Riegler", București 1957, Edit. Agro-silvică de Stat, 117.

Pentru a se înlătura deficiențele vaccinului preparat din cruste variolice recoltate de la porumbel infectați experimental cu virusul variolic columbar, s-au efectuat cercetări asupra relațiilor imunobiologice între tulpinile de virus variolic columbar, galinar și de

- 340 -

417. I. SUHACI, R. URSACHE Valoarea imunizantă comparativă a diferitelor vaccinuri antivariolice ovine. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 3-4, 443.

S-a studiat valoarea imunizantă a virusului variolic sensibilizat, comparativ cu 3 tipuri de vaccinuri:

- 10% triturat de tegument, 10% dintr-un triturat de piele caracteristic modificat și adsorbit pe $Al(OH)_3$, format 2°/oo;
- 10% dintr-un triturat de țesut conjunctiv obținut după infectarea cu virus variolic adsorbit și format 1°/oo;
- 10% dintr-un triturat de pustulă Borrel adsorbit și format 0,5°/oo.

Virusul sensibilizat este din punct de vedere imunologic superior altor vaccinuri.

Virusul preparat din tegumente, produce un grad mai avansat de imunitate, în comparație cu celelalte vaccinuri variolice adsorbite, chiar la doza de 3 cc. (raportată la cea de 5 cc.).

Vaccinurile adsorbite pe $Al(OH)_3$ au avantajul de a putea fi conservate mai mult timp (18 luni), decât virusul sensibilizat, care nu poate fi conservat decât 45 zile. Pentru prepararea vaccinului adsorbit este necesar să se utilizeze un număr de oi de 6-7 ori mai mare decât pentru vaccinul sensibilizat, dar având în vedere că un singur animal poate da 150-200 doze, prețul de cost al vaccinului nu este prea ridicat.

Unul din avantajele vaccinului adsorbit este că se poate prepara cu tulpini indigene izolate în timpul epizootiilor, pe cînd virusul sensibilizat necesită tulpini speciale.

418. C. SURDAN, L. PASCU, M. WEGENER, C. CURE Cercetări asupra obținerii unui vaccin antivariolic aviar adsorbit pe $Al(OH)_3$. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol.,

- 341 -

parazitol. 1955, 3, 1-2, 131.

Virusul variolic aviar de ovocultură, tulpina galinară, adsorbit pe hidroxid de aluminiu, este transformat într-un virus-vaccin activ, fără a se mai folosi alte procedee de inactivare fizice sau chimice. Ca bacteriostatic s-au adăugat 250 UI penicilină pe ml suspensie virulentă.

Raportul cantitativ optim este de 2 părți suspensie virulentă 1% și 1 parte hidroxid de aluminiu. pH-ul optim de adsorbție este de 7,4 - 7,6.

Inocularea vaccinului la găini, intradermic, în bărbia, în doze care au variat de la 0,1 - 0,5 ml. produce o ușoară reacție inflamatorie, în urma căreia rămîne un nodul dur, care persistă mai multe luni. După vaccinare, nu se constată local sau general apariția de leziuni variolice și nici alte reacții.

Infecția de control făcută la 21 zile de la vaccinare, demonstrează că găinile vaccinate prezintă o imunitate solidă, rezistînd la inocularea intradermică a unei cantități de 0,1 ml suspensie virulentă 1/50 și la infecția cutanată prin scarificare. În toate cazurile, mărtoșii au prezentat reacții locale puternice de tip epitelionatos și generalizări variolice.

Păsările vaccinate nu sînt eliminatoare de virus infectant, mărtoșii de contact neimunizați ne prezentînd nici o deviere de la normal în timpul celor 21 zile de coabitare. Supuși ulterior infecției de control, s-au îmbolnăvit de variolă.

419. V. TOMESCU, I. SUHACI, R. URSACHE Relațiile imunobiologice dintre diferitele tulpini de virus variolic izolate de la păsări. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 3, 1-2, 111.

Din experiențele de infecție și imunitate încercate efectuate, reiese că între cele trei virusuri va-

- 340 -

417. I. SUHACI, R. URSACHE Valoarea imunizantă comparativă a diferitelor vaccinuri antivariolice ovine. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955 5, 3-4, 443.

S-a studiat valoarea imunizantă a virusului variolic sensibilizat, comparativ cu 3 tipuri de vaccinuri:

- 10% triturat de tegument, 10% dintr-un triturat de piele caracteristic modificat și adsorbit pe $Al(OH)_3$, formolat 2^o/oo;
- 10% dintr-un triturat de țesut conjunctiv obținut după infectarea cu virus variolic adsorbit și formolat 1^o/oo;
- 10% dintr-un triturat de pustulă Borrel adsorbit și formolat 0,5^o/oo.

Virusul sensibilizat este din punct de vedere imunologic superior altor vaccinuri.

Virusul preparat din tegumente, produce un grad mai avansat de imunitate, în comparație cu celelalte vaccinuri variolice adsorbite, chiar la doza de 3 cc. (raportată la cea de 5 cc.).

Vaccinurile adsorbite pe $Al(OH)_3$ au avantajul de a putea fi conservate mai mult timp (18 luni), decât virusul sensibilizat, care nu poate fi conservat decât 45 zile. Pentru prepararea vaccinului adsorbit este necesar să se utilizeze un număr de ci de 6-7 ori mai mare decât pentru vaccinul sensibilizat, dar având în vedere că un singur animal poate da 150-200 doze, prețul de cost al vaccinului nu este prea ridicat.

Unul din avantajele vaccinului adsorbit este că se poate prepara cu tulpini indigene izolate în timpul epizootiilor, pe cînd virusul sensibilizat necesită tulpini speciale.

418. C. SURDAN, L. PASCU, M. WEGENER, C. CURE Cercetări asupra obținerii unui vaccin antivariolic aviar adsorbit pe $Al(OH)_3$. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol.,

- 341 -

parazitol. 1955, 5, 1-2, 131.

Virusul variolic aviar de ovocultură, tulpina galinară, adsorbit pe hidroxid de aluminiu, este transformat într-un virus-vaccin activ, fără a se mai folosi alte procedee de inactivare fizice sau chimice. Ca bacteriostatic s-au adăugat 250 UI penicilină pe ml suspensie virulentă.

Raportul cantitativ optim este de 2 părți suspensie virulentă 1% și 1 parte hidroxid de aluminiu. pH-ul optim de adsorbție este de 7,4 - 7,6.

Inocularea vaccinului la găini, intradermic, în bîrbița, în doze care au variat de la 0,1 - 0,5 ml. produce o ușoară reacție inflamatorie, în urma căreia rămîne un nodul dur, care persistă mai multe luni. După vaccinare, nu se constată local sau general apariția de leziuni variolice și nici alte reacții.

Infecția de control făcută la 21 zile de la vaccinare, demonstrează că găinile vaccinate prezintă o imunitate solidă, rezistind la inocularea intradermică a unei cantități de 0,1 ml suspensie virulentă 1/50 și la infecția cutanată prin scarificare. În toate cazurile, mîrtorii au prezentat reacții locale puternice de tip epiteliomatos și generalizări variolice.

Păsările vaccinate nu sînt eliminatoare de virus infectant, mîrtorii de contact neimunizați reprezintă nici o deviere de la normal în timpul celor 21 zile de coabitare. Supuși ulterior infecției de control, s-au îmbolnăvit de variolă.

419. V. TOMESCU, I. SUHACI, R. URSACHE Relațiile imunobiologice dintre diferitele tulpini de virus variolic izolate de la păsări. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 5, 1-2, 111.

Din experiențele de infecție și imunitate încruciată efectuate, reiese că între cele trei virusuri va -

338 -

imun homolog inoculat pe cale intradermică și subcutanată, conferă o imunitate solidă găinilor receptive. Vaccinul antivariolic aviar adsorbit și formolat 0,35% inoculat în cantitate de 2 cc. pe cale intramusculară, nu conferă imunitate găinilor receptive.

415. L.PASCU Cercetări asupra fenomenului de sensibilizare a virusului variolic ovin. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 5, 3-4, 453.

Încercând efectul serului imun homolog asupra tulpinii de virus variolic ovin "București", pasajul 93, aceasta nu și-a schimbat deloc comportarea, deși la pasajul 88 a putut fi sensibilizată, fiind folosită ca vaccin pe teren.

Donation și Lestoquard atribuie fiecăruia virus variolic ovin 3 perioade:

- a) a virulenței extreme;
- b) a virulenței modificabile;
- c) a virulenței de declin.

Se pune problema foarte importantă a perioadei în care se exercită acțiunea serului, deoarece tulpini cu o virulență foarte redusă (Indochina, Farrigaux etc.), supuse acțiunii serului nu mai au efect vaccinant, iar inoculate ca atare (limfa fără ser), dau reacții intense la locul inoculării.

Tulpina "București" virulentă, e sensibilizabilă la pasajul 88, ca mai târziu după încă 5 treceri pe animal, să-și păstreze caracterul de extremă virulență.

În cadrul învățturii progresiste, micloriniste, fenomenul s-ar putea interpreta prin "teoria evoluției stadiale", dezvoltată de Lisenko, în sensul că într-un anumit stadiu al dezvoltării, virusurile sînt susceptibile de a suferi modificări în structura lor antigenică sub acțiunea anticorpilor din ser.

- 339 -

416. I.SUHACI, R.URSACHE, C.SURDAN, V.TOMESCU Utilizarea virusurilor variolice de cultură pe membrana corio-alantoidă ca material antigenic pentru prepararea vaccinurilor antivariolice aviare. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.1955 5, 1-2, 119.

Virusul variolic aviar, cultivat pe membrana corio-alantoidă a embrionului de găină este foarte bogat în corpusculi elementari. El poate fi obținut steril și fără virusul pestei aviare. Poate fi conservat sub formă de membrane congelate, fără a-și pierde virulența, cel puțin 6 luni.

După uscare, membranele modificate caracteristic pot fi prefăcute într-o pulbere fină, uniform suspendate în solvent.

Pudra obținută prin uscare este relativ mai săracă în virus decît membrana umedă din care provine. După 6 luni, pierde 10% din eficacitate.

Prin pasaje repetate pe membrana corio-alantoidă a embrionului de găină, virusul variolic columbar își mărește facultatea imunizantă în raport cu virusul variolic de găină.

Vaccinarea găinilor cu virus columbar nu creează focare de difuziune a bolii pentru găini. Ele pot fi totuși cîte odată punctul de plecare al unei epizootii pentru porumbel.

Vaccinul preparat din membrane umede este mult mai activ ca cel preparat din membrane uscate.

Vaccinul antivariolic aviar preparat cu virus cultivat pe membrana alantoidă a embrionului de găină are avantajul de a fi mult mai bogat în virus și de a putea fi utilizat în diluții foarte mari.

Este mult mai economic și poate fi preparat în cantități mari, avînd în vedere simplitatea metodei.

- 336 -

Prin pasaje numeroase pe ouă provenite de la găini imunizate contra variolei aviare, virusul variolic galinar își pierde capacitatea de a produce forme de variole generalizată și poate fi utilizat ca virus-vaccin.

Prin pasaje pe membrana corio-alantoidă, virusul variolic columbar capătă proprietăți noi antigenice - care îl apropie de virusul galinar. Această proprietate poate fi utilizată practic în prepararea unui virus-vaccin-metereolog de cultură, cu ajutorul căruia se poate face profilaxia specifică a variolei galinare.

Studiul relațiilor imunologice dintre diversele tulpini de variole aviară izolată de la specii diferite de păsări a dus la o nouă metodă de imunizare a porumbelilor contra variolei, utilizându-se ca virus-vaccin virusul variolic de curcă.

Variole animale.

413. P. STROEȘCU Date noi asupra structurii corpusculilor lui Bollinger din variola aviară. Bul. științ. Acad. R.P.R. Secț. St. Med. 1951, 2, 3, 869.

Folosirea metodei de impregnare tanin-argentică, combinată cu rezistența la decolorare a argintului prin acțiunea iodului sau a amestecului borax-fericianură de potasiu, au dus la observarea și la explicarea genezei și evoluției corpiilor lui Bollinger în variola aviară.

S-a stabilit că în citoplasma celulelor epitelio-matoase există granulații identice cu corpusculii elementari descriși de Borrel, care evoluează apoi în corpusculi în formă de rozetă, iar aceștia se transformă ulterior în corpii lui Bollinger. La nivelul lor există numeroase granulații de oxidare, urme de acid himonucleic, care este datorit coloniilor de virus și acid ribonucleic, care arată că acești corpusculi au drept

- 337 -

substrat mitocondriile celulare pe care s-a înmulțit virusul. Mitocondriile se înmulțesc la rândul lor sub acțiunea virusului și ulterior suferă o degenerare, ducând la transformarea lor într-o componentă proteică, ce formează substratul pe care se dezvoltă virusul și într-o componentă lipoidică ce se degradează în grăsimi și acizi grași.

414. I. SUHACI, C. SURDAN, M. TAGA, V. TOMESCU, C. SERBANESCU. Cercetări în variola aviară. Stud. cerc. infra-microbiol., microbiol., parazitol. 1952, 3, 3-4, 29.

Nouă tulpini de virus variolic galinar, o tulpină de virus variolic de curcă și șase tulpini de virus variolic de porumbel au fost izolate prin cultivare pe embrion de găină.

Cultivarea pe oul de găină embrionat a virusului variolic de la găină și curcă exaltează virulența și patogenitatea față de embrion și de păsările adulte. De la a lo-a trecere, embrionii mor regulat în 3-11 zile. Cultivarea virusului variolic columbar mărește virulența și patogenitatea pentru embrion și o atenuează pentru porumbel.

Modificările morfo-patologice, caracterizate prin proliferări zonale, albicioase, opace, hiperplazii, vacuolizări și degenerări balonizante ale celulelor ectodermice cu numeroși corpusculi Bollinger și infiltrații oedematose ale mezodermului, sînt localizate constant pe membrane și numai rare ori la embrioni, - acestea prezintă leziuni de epitelioză generalizată. Nu există deosebiri anatomo-patologice între tulpinile cercetate, dar există deosebiri nete din punct de vedere antigenic între tulpinile de virus galinar și columbar, demonstrate prin reacții de imunitate încruciată la găină și porumbel.

Virusul variolic galinar, sensibilizat prin serul

IP

- 334 -

vește funcția de patogenitate asupra celei hemaglutinante. Excepțional, se pot întâlni și cazuri inverse, dar diferențele între rezistența celor două funcțiuni pare foarte redusă în acest caz.

Considerând că după acțiunea căldurii predomină funcția de patogenitate dar că, prin învechirea lichidelor virulente, nu se observă un decădej net între cele două funcțiuni timp de 360 zile, practic se poate considera valabilă orice tulpină a cărei activitate hemaglutinantă este încă decelabilă în intervalul celor 360 zile.

Faptul că între diversele tulpini de virus Newcastle, există unele care sînt destul de termorezistente, alegerea acestora în prepararea vaccinurilor vii, atenuate, ar prezenta avantajul unei mai bune conservabilități în sezonurile calde.

410. Y. COPELOVICI, M. CEPLEANU Cercetări asupra acțiunii ribonucleazei în dezvoltarea virusului Newcastle în oul de găină embrionat și dezembrionat. Nota 1. - Studiul proprietăților hemaglutinante. Comun. prezentată la Inst. Infamicrobiologie al Acad. R.P.R. 31 iulie 1958.

Ribonucleaza introdusă în oul embrionat sau dezembrionat, în primele 2-3 ore de la infectarea lor cu virus Newcastle, reușește să influențeze în sens inhibitor puterea hemaglutinantă a acestui virus. Acțiunea ribonucleazei este mai evidentă în oul embrionat decît în oul dezembrionat. Acțiunea ribonucleazei este limitată ea fiind anulată după 40 ore de la administrarea ei.

411. I. SUHACI, L. BRAN, V. TOMESCU, R. URSACHE, E. POPA Observații asupra vaccinării puiilor de găină contra boalei de Newcastle. A II-a Conf. a virusologilor ceșlovaci, Bratislava, 14-17 oct. 1958.

Pentru prevenirea epizootiilor de pseudopestă avi-

- 335 -

ară la puii tineri de cîteva zile, se cercetează capacitatea imunogenă a tulpinilor avirulente B₁ și F, pe oca 800 pui de diferite vârste și prin diverse căi de administrare.

Comparativ, cele 2 tulpini sînt sensibil egale ca patogenitate pentru embrion și ca titru hemaglutinant, dar tulpina B₁ este mai imunogenă, mai ales cînd experiențele se fac pe pui de 4-5 zile.

Rezultatele obținute prin vaccinare cu tulpina B₁ sînt mai constante. Prin administrarea vaccinului pe cale respiratorie sub formă de aerosoli de dimensiuni mari; prin instalații nazale sau oculare; pe cale intramusculară și pe cale digestivă, s-a constatat că rezultatele sînt optime în cazul administrării vaccinului sub formă de aerosoli, urmată apoi de calea nazală sau conjunctivală, apoi de aceea intramusculară și cele mai slabe rezultate se obțin prin administrarea vaccinului per os, în apa de băut.

Procentajul puiilor rezistenți la infecția de control crește în raport direct cu vârsta la care au fost vaccinați, lucru și mai evident în cazul cînd puii provin din ouă de la găini imunizate.

Pășările adulte pot fi imunizate cu succes cu vaccinul B₁, fără a se observa reacții postvaccinale manifestate prin sechele nervoase sau prin scăderea ouatului.

Durata imunității conferită de vaccinul B₁ variază în raport direct cu vârsta la care s-a făcut vaccinarea, între 2 luni la puii vaccinați la 4 zile și pînă la 6 luni, la pășările adulte.

Vaccinarea prin aerosoli este metoda cea mai practică pentru prevenirea pseudopestei în marile crescătorii socialiste.

412. I. SUHACI, V. TOMESCU, R. URSACHE Beitrag zum Studium der spezifischen Prophylaxe der Geflügelpest in Rumänien. Monatshfte für Veterinärmedizin, Leipzig, 1958, 13, 673.

- 332 -

riție puterea patogenă pentru șoarece, rămânând slab patogenă numai pentru embrionul de găină. Recultivarea virusului astfel atenuat pe acesta din urmă, atrage după sine creșterea patogenității virusului, atât pe oul embrionat, cât și pentru șoarece. Se conchide că în natură, virusul pestos aviar suferă probabil variații similare, trecând prin organisme mai puțin receptive și pun ipoteza unui rezervor natural de virus printre șobolanii bolnavi inaparent.

407. I.SUHACI, R.URSACHE, E.POPA Asupra conservabilității virusului pseudopestos aviar, tulpina Hertfordshire. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 2, 213.

Pentru a se putea stabili condițiile de utilizare practică a virusului de Newcastle atenuat, s-a cercetat valabilitatea virusului conservat în condiții diferite de temperatură, în prezența sau absența mertiolatului de sodiu.

Paralel, s-a cercetat viabilitatea virusului după conservarea în prealabil la temperaturi variabile (-18° , $+4^{\circ}$, $+18^{\circ}\text{C}$) și la intervale de timp diferite, după care virusul și-a păstrat atât activitatea hemaglutinantă, cât și patogenitatea pentru embrion.

S-a ajuns la concluzia că, la -18° , virusul păstrat sub formă de lichid alanto-amniotic își conservă viabilitatea peste 330 zile, atât în prezența mertiolatului de sodiu 1/2500, cât și în absența sa.

La $+4^{\circ}$ patogenitatea virusului pentru embrion începe să scadă după 330 zile de conservare.

La $+18^{\circ}$ virusul fără mertiolat rămâne viabil 52 zile, dar nu mai este după 96 zile.

O concentrație mare de mertiolat de sodiu 1/100, omorâă virusul chiar după o conservare de 52 zile la frigider ($+4^{\circ}\text{C}$).

- 333 -

408. I.SUHACI, D.NEDELICIU, M.ROSENBLUM Stabilirea momentului apariției duratei stării de rezistență conferite de vaccinul emipestos aviar H.Hu. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 3, 361.

Anticorpii hemaglutinoinhibanți apar, după vaccinare cu virus pseudopestos aviar H, începând de la 5 zile pentru ca la 7 zile toți puii să prezinte anticorpi H.A.I.

Titrul acestor anticorpi crește pînă la 10 zile, apoi începe să scadă, pentru ca la 3-4 luni el să atingă pe acela de la 6 zile.

Starea de rezistență față de infecția experimentală apare la 50% din pui, după 48 ore de la vaccinare, la 75% după 72 ore, iar la 4 zile după vaccinare toți puii rezistă la infecția de control. Această rezistență timpurie nu este datorită unei imunități propriu zise, ci mai curînd fenomenului de interferență.

Starea de rezistență care acum poate fi numită imunitate, este prezentă încă și după 7 luni de la vaccinare.

Nu există încă un paralelism între titrul anticorpilor H.A.I. și acela al anticorpilor protectori.

409. I.SUHACI, D.NEDELICIU, M.ROSENBLUM Relațiile dintre capacitatea infectantă și cea hemaglutinantă la diferite tulpini de virus pseudopestos aviar. An. Inst. Pasteur, București 1957, 2, 75.

Studiind 4 tulpini virulente și 2 tulpini atenuate de virus Newcastle, autorii constată că există diferențe în ceea ce privește termorezistența lor. Această termorezistență nu este dependentă de patogenitatea tulpinei.

Acțiunea căldurii se traduce atât prin alterarea funcției de patogenitate, cât și a celei hemaglutinante însă, în general, se constată un decalaj în ceea ce pr-

- 330 -

404. C.SURDAN, I.SUHACI, M.TAGA, S.MIHAIȚA Studiu asupra preparării serului antipestos aviar pe mamifere și gîscă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 3, 3-4, 17.

Prin hiperimunizarea porcilor, oilor și gîștelor s-au putut obține seruri imune antipestoase aviare.

Anticorpii specifici apar la 1-20 zile de la prima inoculare și cresc apoi prin inoculări ulterioare, stabilizîndu-se la un prag (1/1260 +++++), care nu mai poate fi depășit.

Cu toate că titrul H.A.I. al serurilor antipestoase aviare de porc, oaie și gîscă este de 1/1280 +++++ 1/2560 ++, deci superior titrului serului preparat pe curcan (1/640 +++ și 1/1280 +), aceste seruri în cantitate de 0,2 cm³, nu apără embrionii de gîină împotriva unei infecții de control cu lo - 10.000 D.M.M. virus pestos aviar homolog; în aceeași cantitate, serul imun antipestos aviar, preparat pe curcan, apără împotriva a lo - 100 D.M.M. virus homolog.

Serurile preparate pe porc, oaie și gîscă, utilizate în cantitate de 0,5-2 cm³ nu apără puii de gîină împotriva a lo-1.000 D.M.M. virus homolog, pe cînd serul imun antipestos aviar preparat pe curcan, inoculat în aceeași cantitate, îi apără 100% împotriva aceluiași număr de D.M.M.

Serurile preparate pe porc, oaie și gîscă, cu toate că in vitro posedă o puternică acțiune inhibantă a reacției H.A., in vivo s-au dovedit a fi complet lipsite de acțiune preventivă și terapeutică.

405. I.SUHACI, M.TAGA Vaccinarea contra pseudopestei aviare cu virus atenuat (tulpina H). Stud.cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1954, 2, 3-4, 425.

Tulpina atenuată de virus pestos aviar Hertfordshire, controlată în ceea ce privește inocuitatea pentru

- 331 -

pui și gîini, acțiunea hemaglutinantă, infecțiozitatea pentru embrioni, nedifuzibilitatea sa de la păsările vaccinate la cele susceptibile, ca și în ceea ce privește capacitatea sa imunogenă, se dovedește proprie pentru aplicări în practica de prevenire și combatere a pestei aviare.

Se pune la punct tehnica preparării vaccinului viu atenuat pe scară industrială, descriindu-se în linii mari acest proces tehnologic. Se arată rezultatele obținute după aplicarea vaccinului viu pe un număr de peste 15 milioane păsări, rezultate care îndreptătesc speranțele de a se eradica complet și ultimele focare de pestă aviară din țară.

406. P.ATHANASIU-STROESCU, AL.PETRESCU, M.GRUIA Încercări de variație dirijată a virusului pestos aviar (tulpina 863 adaptată la soareci). Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 3, 379; Voprosi virusologii, 1959, 1, 76 și Rev.Sci.Med. 1959, 4, 11.

Se constată că virusul pestos aviar, tulpina 863 adaptată la creierul de soarece se găsește, la moartea animalelor, în afară de creier și în sistemul nervos vegetativ, fără însă a putea fi observate leziuni histologice; de asemenea, în glanda suprarenală și în parotidă. Trituratul de organe nu dă o reacție de hemaglutinare cu hematii de gîină.

Trecînd în serie această tulpină pe cale cerebrală la pui de șobolan, se observă în cursul primelor 10 pasagi o mortalitate de 50% a animalelor inoculate, după care acestea nu mai prezintă timp de încă 13 pasagi nici un simptom patologic. Virusul pestos aviar, deși prezent în acest timp la puii de șobolan aparent sănătoși, atît în sistemul nervos central, cît și în cel vegetativ, glanda suprarenală și glanda parotidă, se atenuază într-atît încît își pierde treptat pînă la dispa-

- 328 -

de organe provenind de la cadavre.

402. C.SERBANESCU, I.SUHACI, C.SURDAN, M.TAGA Leziunile histopatologice ale membranei corio-alantoidice și ale embrionilor de găină, produse de virusul maladiei de Newcastle, comparativ cu cele produse de virusul pestei clasice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-2, 171.

Examenul histopatologic al leziunilor pe membrane și embrioni inoculați cu virusul pestei clasice și al pseudopestei, nu oferă întotdeauna criterii sigure de diferențiere în primul stadiu al evoluției infecției (la 20-30 ore de la infecție).

Diferențierea celor două tulpini este posibilă numai într-un stadiu mai înaintat al infecției (perioada agonică sau imediat după moartea embrionului).

Ambele virusuri produc leziuni de tip hemoragic, dar de intensitate variabilă, în toate țesuturile embrionare și corio-alantoidice.

Diatezele hemoragice din bulbii plămâni și din creier sunt mult mai accentuate în pseudopestă, decât în pesta clasică.

Leziunile histopatologice produse de virusul pseudopestei pe membrana corio-alantoidică, recoltată în faza preagonică sau imediat după moarte, sînt caracterizate prin: congestie a vaselor mezodermice și a capilarelor ectodermice; proliferare intensă a epitelului ectodermic și infiltrații celulare; degenerescență vasculară și balonizantă a straturilor ectodermice proliferate, care pot ajunge la stadiul de necroză; formații corpusculare oxifile rotunde, variabile ca frecvență și mărime în interiorul celulei degenerate; proliferări ale epitelului ectodermic către interior, fără degenerescență celulară; infiltrație edematoasă, congestie vasculară și infiltrații de celule rotunde, cu predominanță limfocitelor și neutrofilelor în stratul mezodermic. În numeroase cazuri se constată infiltrații de polinucleare în jurul vaselor

- 329 -

mezodermice, elemente infiltrative prezentînd fenomene de degenerare nucleară.

403. I.SUHACI, C.SURDAN, M.TAGA, C.SERBANESCU Stabilirea momentului apariției și durata imunității conferite de vaccinul antipestos aviar. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 2, 1-2, 81.

Cu ajutorul reacției H.A.I. și a infecției experimentale de control, efectuată la intervale variate după vaccinare, găinilor cu vaccin antipestos aviar preparat de autori, s-a încercat să se stabilească momentul instaurării imunității, precum și durata ei; s-a cercetat pe de o parte stabilirea existenței unui paralelism între apariția și durata anticorpilor H.A.I. și a anticorpilor protectori.

Se constată că nu există nici un raport, anticorpilor H.A.I. apar mult mai repede, 3-4 zile după vaccinare, pe cînd anticorpilor protectori nu pot fi puși în evidență decît după 6 zile de la vaccinare.

După ce au atins un titru maxim, de la 16-75 zile de la vaccinare, anticorpilor revin la valoarea inițială după 190-200 zile.

Anticorpilor protectori, din contra, apar mai tîrziu, dar se mențin la un titru mult mai ridicat chiar și 7 luni de la vaccinare.

Cu tot titrul H.A.I. foarte ridicat pe care îl posedă serul antipestos aviar, preparat pe mamifere sau pe găscă, are o acțiune scăzută neutralizantă care se explică prin absența unui paralelism între anticorpilor H.A.I. și cei protectori.

Această absență poate constitui un argument serios în sprijinirea afirmației naturii tisulare a imunității în pesta aviară.

- 326 -

400. C.SURDAN, I.SUHACI, M.TAGA, A.DUMITRESCU Studiu asupra preparării și folosirii serului antipestos aviar. An.Acad.R.P.R., Sect.St.Med. 1950, 2, mem.27, 985.

Prin hiperimunizarea curcanilor adulți s-a obținut un ser imun antipestos aviar.

Durata hiperimunizării este de 110 zile. Cantitatea totală de ser obținută de la un curcan prin sînge - rări repetate este de 320-400 ml.

Cercetarea valorii profilactico-terapeutice a serului antipestos aviar obținut s-a făcut comparativ cu serul antipestos aviar "Phylaxia" produs în R.P.Ungaria.

Serul antipestos aviar obținut are un titru hemaglutinoinhibant mediu de 1/640 față de tulpinile de pseudopestă și un titru mediu de 1/80 față de tulpinile de pestă clasică.

Inoculat la pui în greutate de 800-1000 gr. în cantitate de 2 ml, înainte cu 36 ore de infecția de control, îi protejează față de 10.000.000 DM.M virus pestos.

Inocularea simultană a serului antipestos aviar și a virusului pseudopestos nu este eficace, deoarece virusul nu este neutralizat "in vivo".

Folosirea pe teren în diferite situații epizootologice, demonstrează că serul antipestos aviar inoculat în doză de 1-2 ml intramuscular la găinile adulte sîmătoase din focarele de pestă aviară, le protejează în proporție de 90,53%; inoculat intravenos sau intramuscular, în doză de 2 ml la găinile în faza de început a bolii, are o acțiune curativă în proporție de 60%; inoculat pe aceeași cale și cu aceeași doză la păsările bolnave de 2-3 zile, are o acțiune curativă la găinile bolnave care prezintă simptome nervoase.

Durata imunității pasive este de 6-8 zile. Pentru combaterea eficientă a pestei aviare, aplicarea vaccinării antipestoase la 3-5 zile după seruminizare a dat rezultate foarte bune.

- 327 -

401. M.TAGA, I.SUHACI, C.SURDAN, S.MINAITA Studiul aplicării reacției de hemaglutinare (H.A.) și de hemaglutinoinhibare (H.A.I.) în pesta aviară. Bul. Științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 5, 445.

Reacția de hemaglutinare este o metodă ușoară și precisă pentru cercetarea calitativă și cantitativă a virusurilor pestoase și pseudopestoase aviare, cu condiția ca ea să se execute cu grijă, pentru a se evita toate sursele de erori enumerate.

Diferențele între coagulatul în virus al materialului cercetat se pot stabili prin compararea titrului hemaglutinant al materialului respectiv, față de un material cu titru cunoscut, cit și prin reacția de inhibare a hemaglutinării, utilizînd comparativ titrul de inhibare a aglutinării cu o tulpină cunoscută, față de tulpina de titrat.

Prin reacția de hemaglutinare se poate stabili virulența materialului utilizat pentru prepararea vaccinurilor.

Prin reacție de H.A. se poate face o titrare precisă a puterii de adsorbție a Al(OH)₃ față de produsul virulent utilizat în prepararea vaccinului. De asemenea, se poate determina capacitatea de adsorbție a Al(OH)₃ prin variația cantității de produs virulent, pînă la saturare.

Reacția de H.A.I. se servește ca o metodă precisă pentru titrarea serurilor antipestoase aviare, este o metodă practică, precisă și ușor de executat pentru determinarea instalării, gradului și persistenței imunității la păsările vaccinate.

Prin reacția de H.A.I. se poate face o diferențiere precisă a tulpinilor de pseudopestă și pestă clasică.

Reacția se poate utiliza ca o bună metodă de diagnostic în laborator pentru diagnosticul pestei aviare, fie prin utilizarea sîrului sanguin provenit de la păsările bolnave, fie prin centrifugatele din trituratele

- 324 -

prie, cit și prin determinarea diluției de virus necesară a produce moartea embrionului după un timp determinat, fără a mai fi nevoie a se controla viabilitatea embrionilor din 3 în 3 ore. Se determină conținutul în virus al diverselor componente ale oului embrionat, utilizându-se în consecință și lichidul alanto-amniotic ca masă virală, stabilindu-se și doza minimă de masă antigenică ne cesară pentru obținerea unei imunități solide și de lungă durată.

Se stabilește comparativ capacitatea de adsorbție a gelului de $Al(OH)_3$ preparat după metoda lui Wilstătter, cu aceea a celui preparat după Coret - Georgescu, sau a hidroxidului de fier, constatându-se că ultimul nu are capacitate adsorbantă.

Se determină cantitatea de formol necesară inactivării virusului din vaccin, păstrându-i-se capacitatea lui imunogenă.

Utilizează reacțiile de hemaglutinare și inhibarea hemaglutinării, atât în determinarea titrului suspensiei antigenice utilizată în prepararea vaccinului, cât și în determinarea capacității adsorbante a gelului de $Al(OH)_3$.

Se arată rezultatele obținute pe teren după aplicarea unui număr de peste 3 milioane doze.

399. C. SURDAN, I. SUHACI, M. TAGA Studiu asupra clasificării tulpinilor de pestă aviară. Lucrările ses. Secț. St. Med. Acad. R.P.R., 2-12 iunie 1950, București. Edit. Acad. R.P.R. 1950. p. 1255.

Pesta aviară a fost introdusă în România în 1941, de trupele germane. Virusul izolat în timpul acestei epizootii a fost identificat ca fiind cel al pestei aviare clasice. Suga izolată cu această ocazie a fost numită "Suga 863".

Între 1943-1950, epizootiile s-au succedat regulat în fiecare an, producând pagube mari economice. În timpul

- 325 -

acestor epizootii, s-au izolat numai tulpini de virus pseudopestos.

Aceste tulpini din punct de vedere epizootologic, clinic, anatomopatologic, serologic și imunologic, sînt net diferite de tulpina 863 (pesta clasică).

Imunitatea activă monovalentă nu conferă nici o protecție puilor contra unei infecții de control cu virus heterolog. Din contra, se obține o imunitate destul de puternică în contra infecției cu tulpina de virus homolog. Aceeași constatare a fost făcută de asemenea în imunitatea pasivă. În ceea ce privește puterea de inhibiție a hemaglutinării, serurile hiperimune monovalente posedă o acțiune puternică față de virusurile homologe, însă mai slabă față de virusurile heterologe.

Serul normal de găină, ca și cele de curcan, nu manifestă nici o acțiune inhibantă față de aceste două variante de virus.

Experiențele făcute pe embrioni de găină, după 12 zile de incubație, dovedesc că serurile hiperimune monovalente posedă o acțiune neutralizantă puternică față de virusurile homologe de pestă clasică și de pseudopestă.

Această activitate este foarte scăzută sau chiar nulă în ceea ce privește virusul heterolog.

Între numeroasele suge de pseudopestă studiate în ceea ce privește variabilitatea lor în virulență și titru hemaglutinant, nu s-a constatat încă nici o diferență a proprietăților antigenice, serologice și imunologice.

Folosind în vaccinarea antipestoasă aviară numai suge de pseudopestă ca antigene autorii au obținut întotdeauna rezultate bune. Această metodă este aplicată astăzi în mod curent în R.P.R. în lupta împotriva pestei aviare.

- 322 -

Pesta și pseudopesta aviară.

396. R. PORTOCALA, N. CAJAL. Cercetări asupra pestei aviare.

1. Studiul histopatologic în boala experimentală a șoarecelui. Stud.cerc.inframicrobiol. 1950, 1, 1, 165.

Se studiază modificările histopatologice înregistrate după inocularea intracerebrală a unei tulpini de virus pestos aviar adaptat la encefalul de șoarece.

În sistemul nervos central, leziunile celulare cele mai intense sînt la nivelul cormului lui Ammon, unde neuronii suferă degenerescențe variabile, ajungînd pînă la stadiul de neuronofagie. În nucleul acestor neuroni se găsesc abundente colonii de virus, în sinul cărora apar incluziile caracteristice. În restul parenchimului encefalic, virusul își manifestă activitatea sa patogenă mai ales față de neuronii de la bază.

În cerebel, virusul se localizează în celulele Purkinje, unde determină apariția incluziilor intranucleare caracteristice. La nivelul măduvei, neuronii din coarnele posterioare prezintă în nucleii colonii de inframicrobi și incluzii caracteristice.

În sistemul nervos central, pe lângă leziunile neuronale, unele celule gliale și celule conjunctive sînt invadate de virus.

Pe baza acestor observații, se consideră virusul pestos aviar, tulpina neurotropă utilizată, ca făcînd parte din categoria virusurilor pantrope.

397. I. SUHACI, C. SURDAN, M. TAGA, S. MIHAIȚA. Cercetări asupra pestei aviare. Stud.cerc.inframicrobiol. 1950, 1, 2, 207.

S-au studiat caracterele tulpinilor de virus pestos aviar izolate în R.P.R., folosind hemoaglutinarea,

- 323 -

inhibarea, inhibarea hemoaglutinării, imunitatea și sero-neutralizarea încrucișată.

Aceste cercetări au permis să se conchidă că în afară de tulpina 863 care prezintă caracterele virusului pestos aviar clasic, toate celelalte tulpini izolate în ultimul timp dovedesc caracterele pseudo-pestei (virusul de Newcastle).

S-au pus la punct tehnicile de hemoaglutinare și inhibare a hemoaglutinării în vederea titrării tulpinilor și serului antipestos aviar și cu scop de diagnostic.

În vederea preparării vaccinului, virusul pseudo-pestei a fost cultivat pe corio-alantoidă și pe embrion de găină, după o tehnică proprie.

Vaccinul preparat de autori conține 15-20% masă antigenică (triturat de embrion și membrane), diluat în lichid alanto-amniotic și ser fiziologic. Suspensia de virus este adsorbită pe hidroxid de aluminiu preparat după tehnica Coret.

Suspensia virulentă (titru 10^{-7}) și hidroxidul de aluminiu în părți egale, formolată 5% și menținută 10 zile la $+4^{\circ}$, constituie vaccinul antipestos aviar, care aplicat preventiv pe cea 10 milioane de păsări a dat rezultate bune.

S-a preparat și un ser antipestos aviar prin hiperimunizarea curcanilor, care posedă reale calități preventive și chiar curative.

398. I. SUHACI, C. SURDAN, M. TAGA, S. MIHAIȚA. Cercetări asupra vaccinului antipestos aviar. Bul.științ.Acad. R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 5, 379.

S-au făcut cercetări pentru producerea pe scară industrială a vaccinului antipestos aviar adsorbit pe $Al(OH)_3$, după tehnica lui Traub, modificat atît în ceea ce privește metoda de inoculare, printr-o tehnică pro-

- 320 -

metoda folosită la Institutul Pasteur, își conservă proprietățile imunogene nemodificate, pînă la cel puțin 10 luni de la preparare, atît în cazul păstrării continue a vaccinului la temperatură (+4° - +8°), cît și atunci cînd se menține 15 zile în interiorul acestui termen, la o temperatură care nu depășește +26°.

Între 10 și 14 luni de la preparare (termen pînă la care s-a făcut verificarea), intensitatea imunității conferită începe să scadă, în funcție de timpul scurs de la preparare și de condițiile de păstrare (scăderea fiind mai pronunțată la vaccinul păstrat 15 zile la +18-+24° și mai ales la +26°).

În afară de valoarea imunogenă a vaccinului, intensitatea imunității instalată la porcii care se vaccinează este dependentă și de o serie de alți factori, legați de reactivitatea organismului față de antigen. Acești factori sînt decelabili în parte, în urma vaccinării, cu vaccin păstrat peste 10 luni de la preparare și se traduc prin variații în funcție de proveniența porcilor vaccinați, de lotul de porci și de reacția individuală în cadrul aceluiași lot.

394. V. TOMESCU, S. MIHAITA, L. PASCU, I. GHEORGHIU, M. POPA, S. TIBREA, A. ELEPTERESCU Rezultate obținute în R.P.R. în combaterea pestei porcine prin aplicarea virusului pestos lapinizat. A II-a Conf. a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct. 1958.

Vaccinarea porcilor cu ajutorul virusului lapinizat conferă protecție la 80% din animale, chiar în mediu foarte contaminat de pestă porcine.

Aplicarea simultană a virusului și serului hiperimun conferă protecție la 95-100% din animalele vaccinate.

Inocularea virusului lapinizat, neasociat cu serul antipestos, la porci receptivi, poate fi urmată de eliminarea în mediul exterior a acestui virus, dovada con-

- 321 -

stituind-o imunizarea prin contact a peste 30% din porcii nevaccinați.

În mediu necontaminat de pestă porcine, animalele sănătoase cîștigă o imunitate solidă. Reacțiile post-vaccinale sînt, în aceste cazuri, foarte rare și benigne.

La porcii aflați în stare de sănătate deficitară, imunitatea este mai slabă și pierderile post-vaccinale mai ridicate (15-20%).

În unitățile recent infectate, se poate întrerupe evoluția și propagarea bolii prin serovaccinarea porcilor sănătoși și în bună stare de întreținere, asociată cu complexul de măsuri sanitare veterinare.

395. I. GHEORGHIU, S. MIHAITA, T. ALBU, M. STANCA, M. POPA Stabilirea momentului instalării imunității active la porcii vaccinați contra pestei cu vaccin adsorbit format. Stud. cerc. inframicrobiol. 1959, 10, 63.

Porcii sensibili la pestă, în greutate de 35-40 kg, vaccinați pe cale subcutană cu cîte 20 ml vaccin antipestos tisular, format și adsorbit pe hidroxid de aluminiu, se imunizează intens contra acestei viroze.

Imunitatea se instalează în primele 13 zile după vaccinare. În acest termen porcii vaccinați în condițiile arătate și supuși unei infecții severe, fie prin inocularea a 1 ml sînge virulent (aproximativ 1.000.000 d. l.m.), fie prin contaminare în mediu intens infectat, rezistă acestor infecții, fără a prezenta nici un fel de reacții clinice.

- 318 -

serului și vaccinului în același loc, fie în puncte separate, nu asigură instalarea imunității active decât la cca. 62% din animale.

Vaccinarea consecutivă serumizării, practică de la 7 la 28 de zile după serumizare, uneori chiar cu repetarea dozei de vaccin, nu conferă imunitatea activă decât la un procent de aproximativ 78% din animalele vaccinate.

Serumizarea consecutivă vaccinării, practică de la 7 zile după vaccinare, inhibă instalarea imunității active în așa fel, încât numai 66% din animale se constată imune, pe când serumizarea practică de la 14 zile după vaccinare nu mai are o influență negativă, animalele resistind în acest ultim caz, după infecția de control, în proporție de 100%.

În condițiile arătate mai sus, animalele sănătoase și bine dezvoltate, în greutate corporală medie de 40 kg, se imunizează mai bine decât cele cu o dezvoltare corporală și o stare de întreținere relativ bune și în greutate de 25-35 kg.

392. I.GHEORGHIU, S.MIHAIȚA, T.ALBU, M.POPA Ațiunea imunității și dezghețului asupra vaccinului antipestos porcine adsorbit formolat. Stud.cerc.infra-microbiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 3, 199.

Proprietatea imunogenă a vaccinului antipestos porcine, adsorbit și formolat, preparat la Institutul Pasteur din București, nu este modificată în urma fenomenului de îngheț total și dezgheț. Această proprietate poate suferi totuși o reducere cu cca 20%, atât la vaccinul care a suferit un îngheț și un dezgheț, cât și la vaccinul care a fost supus la 5 înghețuri și dezghețuri succesive.

Neutralizarea formolului liber din vaccin cu ajutorul amoniacului, înainte de înghețare, nu pare să

- 319 -

aibă un efect suplimentar în menținerea calității imunogene, în comparație cu probele de vaccin la care neutralizarea formolului liber nu a avut loc.

Vaccinul folosit, după o păstrare timp de 7 zile după decongelare la $+4^{\circ}$ - $+8^{\circ}$, nu-și modifică valoarea imunogenă față de cel folosit imediat sau până la 24 ore după decongelare.

În schimb, atunci când un astfel de vaccin este păstrat același interval de timp (7 zile), la $+16^{\circ}$ - $+18^{\circ}$ se constată o ușoară scădere a valorii sale imunizante.

Rezultatele obținute în vaccinarea cu vaccinul decongelat care a fost agitat intens, timp îndelungat (210 minute), sînt egale cu cele obținute la proba similară, care nu a fost agitată decât pînă la omogenizare (5 minute înainte de folosire).

Prin inocularea subcutană a porceilor sensibili la pestă cu dozele de 5, 10, 20, 50 și 100 ml din vaccinul înghețat total și dezghețat, ca și în cazul a 5 înghețuri și dezghețuri repetate, nu am reușit să decelăm prezența virusului viu virulent, nici chiar cînd s-a făcut neutralizarea formolului liber. Toți porcii vaccinați astfel, nu au manifestat nici reacții termice nici simptome morbide timp de 21 zile după vaccinare.

Față de faptul că în conservarea pe teren a vaccinului nu se pot preciza numărul și durata congelărilor, nu se recomandă folosirea în practică a unei astfel de conservări.

393. I.GHEORGHIU, T.ALBU, S.MIHAIȚA, M.SCANCA, A.NICA Cercetări asupra factorilor care condiționează valoarea imunizantă a vaccinului antipestos porcine inactivat cu cristal violet. Stud.cerc. infra-microbiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 3, 351.

Vaccinul antipestos porcine preparat din singe virulent inactivat cu cristal violet glicerinat, după

- 316 -

contact, îmbolnăvind porceii receptivi și cu diluția de 1/1.000.000.

Se observă o ușoară modificare în evoluția pestei porcine (prelungirea perioadei de boală manifestă) provocată de virusul tratat cu mercuriolat de sodiu 1%/oo în comparație cu boala produsă de virusul netratat cu acest antiseptic.

Virusul pestos porcine netratat cu antiseptice produce pesta cu evoluție normală și la 398 de zile de la recoltare, cu diluția de 1/1.000.000.

390. S. MIHAITA, M. POPA, L. PASCU, I. GHEORGHIU, A. ELEFTERESCU
Cercetări experimentale privind aplicarea virusului pestos porcine lapinizat în imunizarea activă antipestosă la porc. Notă preliminară. Commun. prezentată la Inst. Inframicrobiologie al Acad. R. P. R. 9 sept. 1957.

S-a experimentat virusul lapinizat, sușa Koprow - skă, primită de la Institutul Zemun din Belgrad.

S-a constatat că virusul lapinizat provenit de la iepurii singerați în plină ascensiune termică (în a 3-5 a zi de la infecție), au imunizat porcii în procent de 80-100%, pe când cel provenit de la iepurii fără reacție termică a conferit imunitate în procente diferite, între 0-66%.

Infecția iepurilor pe cale intravenoasă sau intramusculară, deși a dat rezultate similare, oalea intra musculară s-a dovedit totuși mai constantă.

Virusul lapinizat inoculat la porcii indemoni și receptivi la pestă, conferă acestora imunitate solidă ce nu poate fi înfrântă prin infecția de control practică cu 1.000.000 d.l.m. virus patogen, începând de la 10 zile după vaccinare.

Polosirea serului antipestos, simultan cu virusul lapinizat, nu împiedică procesul de instalare a imunității în urma vaccinării.

- 317 -

Prin vaccinarea porcelor cu virus lapinizat se crează purtători și eliminatori ai acestui virus, decelabili prin imunitatea contractată de peste 30% din mătorii de coabitare.

În cazul asocierii cu ser antipestos, starea de eliminatori de virus pare să nu ia naștere, mătorii de coabitare neimunizându-se.

391. I. GHEORGHIU, S. MIHAITA, P. ONCIOIU, T. ALBU, M. POPA, M. ALBOIU Contribuțiuni la studiul imunității în pesta porcine. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 65.

Durata imunității pasive conferite de serul antipestos porcine, verificată printr-o infecție severă cu virus, se prelungește până la cel mult 12 zile de la serumizare.

Prin infecția cu virus, practică subcutan, fie prin inocularea a cca 1 milion d.l.m. fie prin contact în mediu intens infectat, nu se asigură o protecție de 100% sau apropiată de acest procent, ca în cazul inoculării simultane a serului și virusului, ci numai aproximativ 65-80% din animale.

Începând din a 14-a zi după serumizare, protecția conferită de ser față de infecția practică în aceleași condiții ca mai sus este nulă, deoarece din 21 de animale verificate astfel între 14 și 51 de zile, a rămas sănătoasă până la ieșirea din observație numai un singur purcel și anume, la 35 zile după serumizare, acesta fiind considerat ca dotat cu rezistență naturală.

Valoarea protecției a serului în amestec cu hidroxid de aluminiu nu este prelungită în timp, animalele serumizate astfel și verificate la 42-50 și 21 zile după serumizare, s-au dovedit la fel de sensibile la infecție ca și cele receptivă, normale.

Serovaccinarea simultană, fie în cazul inoculării

- 314 -

387. S. MIHAITA, M. POPA, V. TOMESCU, L. PASCU, I. GHEORGHIU, P. ONCIOIU, I. MARINESCU Vaccinul antipestos porcine preparat din sînge virulent și inactivat cu cristal violet. Studiul experimental și rezultatele preliminare obținute în practică. Stud. cerc. infra-microbiol., microbiol., parazitol. 1956, 2, 1-2, 119.

Vaccinul antipestos porcine preparat din sînge virulent inactivat cu cristal violet după metoda sovietică (Kulesko), s-a dovedit superior, în ceea ce privește imunitatea conferită, față de vaccinurile cu cristal violet preparate după metoda Dorset - McBryde (SUA), d'Apice (Brazilia) și după metoda maghiară experimentală în mod comparativ.

Vaccinul preparat după metoda sovietică (Kulesko) conferă porcilor vaccinați o imunitate solidă, verificată atât prin infecția experimentală de control, cât și prin infecția naturală.

Durata imunității conferită de acest vaccin este de minimum 11 luni.

În ce privește durata valabilității vaccinului, unele serii de vaccin s-au dovedit eficiente chiar și la 9-10 luni de la data preparării.

Vaccinul experimentat nu este nociv pentru porcine, deoarece inoculat în doze masive (100-200 cm³), nu produce îmbolnăvirea de pește a animalelor vaccinate, iar porcii vaccinați nu sînt eliminători de virus, deoarece marteorii care au coabitat chiar cu animalele vaccinate cu doze masive, au rămas sănătoși și după 21 de zile de coabitare.

Vaccinurile preparate după formula Kulesko, modificată de autori prin utilizarea glicerinei sau a hidroxidului de aluminiu, s-au dovedit în lucrările experimentale tot atât de eficiente ca și vaccinul Kulesko. Studiul comparativ al valorii lor rămîne în continuare.

Vaccinul antipestos porcine preparat din sînge vi-

- 315 -

ruent inactivat cu cristal violet după metoda sovietică Kulesko, are aceeași eficacitate ca și vaccinul antipestos porcine preparat din extract de organe pestoase, formulat și adsorbit pe hidroxid de aluminiu, utilizat în prezent în țară.

Se recomandă aplicarea în practică, alături de vaccinul adsorbit, prin aceasta valorificându-se și sîngele virulent provenit de la porcinele utilizate în prezent la prepararea vaccinului adsorbit.

388. S. MIHAITA, I. GHEORGHIU, P. ONCIOIU, M. POPA, T. ALBU, I. MARINESCU Observații privind durata imunității active conferită de vaccinul antipestos porcine formulat adsorbit pe hidroxid de aluminiu. Stud. cerc. infremicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 221.

Vaccinul antipestos porcine, preparat din emulsie de organe pestoase, inactivat cu ajutorul formolului și adsorbit pe hidroxid de aluminiu, conferă porcinelor vaccinate o imunitate solidă (80-100%) și de lungă durată (peste 10 luni), atunci cînd animalele se află în stare de întreținere normală.

Gradul imunității conferite porcinelor vaccinate depinde în mare măsură de starea de întreținere și de felul de exploatare a animalelor vaccinate.

Scoarțele vaccinate, care se găsesc în ultima fază a gestației, sînt mai sensibile la infecția de control cu virus, începînd chiar din a cincea lună de la vaccinare.

389. S. MIHAITA, V. STOICAN Acțiunea mertiolatului de sodiu asupra virusului pestos porcine. Stud. cerc. infra-microbiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 4, 581.

Virusul pestos porcine conținut în sîngele virulent și supus acțiunii mertiolatului de sodiu în concentrație de 1%/o, își menține virulența și la 390 de zile de

- 311 -

rior vaccinurilor colorate, atit sub aspectul valorii imunogene, cit și a depozitării lui de orice bacterii vii.

Vaccinul cu cristal violet, preparat din singe virulent după metoda Dorset-McBryde, este apropiat ca eficacitate de adsorbatul formolat, însă numai în ceea ce privește valoarea lui imunizantă.

Vaccinurile preparate după d'Apice și colaboratorii, au fost de valoare imunogenă mai scăzută, datorită probabil cantității mai reduse de substanță antigen injectată.

385. VL.WYNOHRADNYK, I.GHEORGHIEU, T.ALBU Prepararea serului antipestos porcin cu virusul pestos din singele infectat cu pasteurele, salmonelle sau coccace și formolat "in vitro". Stud.cerc.inframicrobiol.microbiol. parazitol. 1951, 2, 1-4, 183.

Formolul adăugat în proporție de 2%/oo, inactivă după 3-7 zile de contact la temperatura de cea. +10°, singele pestos defibrinat de pasteurele, salmonelle sau coccace, fără a influența valoarea imunogenă a virusului pestos. În același timp, formolul în concentrație finală de 2%/oo, contribuie la buna conservare a hematiilor.

Porcii supuși hiperimunizării suportă bine inocularea intravenoasă a singelui ce fusese infectat cu pasteurele, salmonelle sau coccace, dacă injectarea lui se face la 8-14 zile de la formolare.

Tratarea cu formol a singelui pestos defibrinat, infectat cu microflora arctat, în vederea folosirii lui ca antigen la porcii producători de ser antipestos, este mai economică și dă rezultate mai bune decât fl vinele (tripaflavina, acriflavina), folosite în acelaș scop.

- 313 -

386. S.MIHAILA, V.TOMESCU, I.SUHAICI, I.ISOPESCU, L.PASCU, M.POPA Cercetări experimentale cu privire la folosirea vaccinurilor antipestoase porcine inactivate cu cristal violet. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1954, 2, 3-4, 435.

Animalele inoculate cu vaccin antipestos porcin preparat din singe virulent inactivat cu cristal violet, nu elimină virus pestos, deoarece matorii care au stat împreună cu porcii vaccinați timp de 21 de zile nu au prezentat nici o tulburare.

Vaccinurile antipestoase porcine, inactivate cu cristal violet nu sînt nocive, deoarece inoculate în doze masive la porci, nu îmbolnăvesc animalele de pestă porcină.

Din cercetarea comparativă a valorii imunogene a diverselor vaccinuri antipestoase porcine cu cristal violet, s-a constatat că vaccinul preparat după metoda sovietică are cea mai ridicată acțiune imunizantă, fiind mult superior vaccinului american (Dorset-McBryde), vaccinului brazilian (d'Apice) și a vaccinului maghiar.

Comparînd de asemenea valoarea imunogenă a vaccinului cu cristal violet preparat după metoda sovietică, cu aceea a vaccinului preparat în prezent în Institutul Pasteur (vaccin formolat și adsorbit pe hidroxid de aluminiu), se constată, pe baza experiențelor noastre preliminare, că puterea imunizantă a vaccinului sovietic cu cristal violet este superioară în unele cazuri, sau cel puțin egală în altele, vaccinului adsorbit formolat. Este recomandabil deci ca, alături de vaccinul formolat și adsorbit pe hidroxid de aluminiu, preparat din organe, să se producă și vaccinul pe bază de singe virulent inactivat cu cristal-violet, pentru a putea realiza cantitățile de vaccin necesare combaterii cu succes a pestei porci în țară.

IP

- 310 -

lei.

Ajustarea la pH-uri cuprinse între 5,0 și 7,0, oft și formolarea făcută înainte sau după adsorbție, nu par să modifice valoarea imunogenă, cel puțin la vaccinurile de curind preparate.

Imunitatea conferită de anavirusul adsorbit se stabilește gradat, fiind prezentă până la cel puțin 7 luni. În interiorul acestui termen, intensitatea ei poate să scadă de așa manieră încât după 4 luni valoarea ei se reduce cu aproximativ 20% față de aceea existentă la 45 zile de la vaccinare.

382. VL.WYNOHRADNYK, I.MARINOV, I.GHEORGHIU Cercetări comparative asupra valorii imunogene a vaccinurilor antipestece porcine, preparate din splină, ficat, sau creier virulent. Stud.cerc.inframicrobiol. 1950, 1, 2, 255.

S-au preparat separat 5 serii adsorbite de anavirus pestos porc din extracte apoase de splină, ficat și creier.

În 3 experiențe paralele, efectuate pe 58 porci, s-a constatat că adsorbția pe hidroxid de aluminiu nu influențează diferențele care există între valoarea imunogenă a extractelor virulente de splină, ficat și creier.

După adsorbția pe gel de hidroxid de aluminiu, vaccinurile preparate din ficat și creier au o valoare imunogenă mai scăzută decât a adsorbantului de extract splenic format.

În comparație cu valoarea imunogenă a extractului splenic adsorbit, valoarea adsorbantului obținut din extract hepatic reprezintă aproximativ 50%. Iar extractul de creier adsorbit nu reprezintă decât cea 20% din valoarea imunizantă a adsorbantului splenic.

- 311 -

383. VL.WYNOHRADNYK, I.MARINOV, I.GHEORGHIU, N.SIRBU Acțiunea bactericidă a tripaflavinei și acriflavinei asupra pasteurelelor din singele utilizat pentru hiperimunizarea porcilor producători de ser antipestos. Lucrările ses.științ. ale Acad.R.P.R., iunie 1950, p.1397.

Tripaflavina și acriflavina în diluții de 1/10.000 omoră pasteurelele din singele defibrinat de porc, în 30 minute, la temperatura de +10°C, neexercitând nici o influență asupra virusului pestos, chiar după 72 ore de contact.

Porcii producători de ser suportă bine singele pestos tratat cu tripaflavină sau acriflavină și inoculat pe cale venoasă în cantitate de 10 ml pe kilogram corp.

Titrul serului antipestos nu este influențat în urma tratamentului antigenului cu tripaflavină sau acriflavină.

384. VL.WYNOHRADNYK, I.MARINOV, I.GHEORGHIU Cercetări comparative asupra valorii imunogene a vaccinului contra pestei porcilor. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect. St. Med. 1950, 2, 5, 455.

S-a cercetat inocuitatea și valoarea imunogenă a vaccinurilor antipestece porcine din singe și extracte de splină și ganglioni virulenți, inactivate cu orisetal violet după formula Dorset-McBryde și d'Apice și colab - ratorii, comparativ cu a extractelor din aceleași organe, formolate și adsorbite pe hidroxid de aluminiu, după tehnica lui Wynohradnyk.

S-au controlat 6 serii de vaccinuri, în 8 experiențe paralele, ca inocuitate pe 197 porci, iar ca valoare imunogenă pe 185 porci. Toate seriile s-au dovedit avirulente, cu excepția uneia singure preparată din extracte organice după formula Dorset-McBryde.

Vaccinul preparat din extracte virulente, format și adsorbit pe hidroxid de aluminiu, s-a dovedit supe -

- 308 -

este provocată de un virus corpuscular, sferic. Dimensiunile lui, măsurate cu ajutorul metodei umbrelor purtate - după metalizarea cu aur - sînt cuprinse între 40 și 50 m μ .

378. R.DINU, C.RADULESCU, C.ALBU, N.VASILIU, O.MITROIU, C.IACOB Încercări de vaccinare în neuroviroza hidropigenă a peștilor. Lucrările ses.Sect.șt.med. Acad. R.P.R., 22-24 iunie 1954, București, Edit. Acad. R.P.R. p.701.

Se încearcă vaccinarea preventivă în neuroviroza hidropigenă a peștilor cu un vaccin preparat din hepatopancreasul peștilor, prelevat în perioada acută a bolii. Emulsia 10%, formulată 2^o/₁₀₀, a fost administrată pe două căi. Calea orală s-a dovedit fără rezultat practic; administrarea parenterală în două reprize, la interval de 12 zile, oferă rezultate favorabile.

Morbiditatea la peștii vaccinați este de 37%, față de 63% cît este la peștii nevaccinați. 25% din peștii vaccinați fac o maladie ușoară, niciodată mortală.

Încercările de vaccino-terapie au eșuat.

379. GH.DINULESCU, I.RADULESCU, R.DINU, G.MARINESCU, N.VASILIU, C.ALBU, R.CONSTANTINIU, O.MITROIU, C.IACOB, C.ISBASESCU, E.NASTAC Noi cercetări asupra neurovirozei hidropigene la peștii din R.P.R. Lucrările ses.Sect.șt.med. Acad.R.P.R., 22-24 iunie 1954, București, Edit.Acad.R.P.R., p.665.

Se expun date noi privind epizootologia, etiologia, imunitatea, modificările sanguine, evoluția tulburărilor morfo-funcționale, ca și încercările de vaccinare în neuroviroza hidropigenă a peștilor, maladie descrisă de autori în lucrări anterioare.

- 309 -

380. GH.DINULESCU, G.MARINESCU, I.RADULESCU, N.VASILIU, O.MITROIU, R.CONSTANTINIU, C.ISBASESCU Evoluția tabloului morfopatologic al neurovirozei hidropigene a peștilor. Lucrările ses.Sect.șt.med. Acad.R.P.R., 22-24 iunie 1954, București, Edit.Acad. R.P.R., p.689.

Se efectuează un studiu morfofiziopatologic al diverselor forme de boală pe un număr de 106 pești. Agentul patogen pătruns în intestin prin lezarea acestuia, trece în circulația generală, unde afectează capilarele din toată economia organismului, determinînd preferențial leziuni la nivelul epiteliului tegumentar și sistemului nervos. Leziunile sistemului nervos central, la rîndul lor, produc perturbări neurologice și vegetative în reglarea activității organelor interne, acest fapt contribuind la evoluția gravă, uneori mortală, a bolii.

Pesta porcîni.

381. WYNOHRADNYK VL., I.MARINOV, I.GHEORGHIU, A.POPESCU Cercetări asupra vaccinării contra pestei porcine. Stud.cerc.inframicrobiol. 1950, 1, 1, 185.

Comparînd vaccinurile antipestoase porcine inactivate cu cristal violet, preparate după trei formule diferite, cu anavirusul adsorbit, plîcînd de la același extract splenic virulent, acesta din urmă s-a dovedit cel mai avantajos.

La vaccinul adsorbit, o doză vaccinală trebuie să conțină cel puțin 0,25 gr țesut, inactivarea virusului sub acțiunea formulului (1/1000) făcîndu-se la 37^o sau cel mai bine la 26^o timp de 48 ore, termen după care produsul este total inofensiv.

Adsorbția anavirusului pe hidroxid de aluminiu intensifică valoarea imunogenă a vaccinului, fără a influența proprietatea imunizantă intrinsecă a antigenului.

- 306 -

denumit-o neuroviroză hidropigenă a peștilor, ar găsi o largă explicație, văzută prin prisma concepțiilor pavlovienne. Ea ar fi produsă de dereglarea nervoasă somatică și vegetativă, care depinde de localizările multiple ale virusului în sistemul nervos central și periferic, precum și în organe. (Pe acest teren, alterat și sensibilizat de inframicrob, se adaugă germele Pseudomonas care determină o parte din aspectele clinice și histopatologice studiate).

375. ACAD.ST.S.NICOLAU, M.SEPERANU-FIRICA, R.DINU, O.MITROIU.
Reacția de hemoaglutinare în neuroviroză hidropigenă a peștilor. Stud.cerc.inframicrobiol.microbiol., parazitol, 1952, 3, 1-2, 209.

S-au efectuat 95 de reacții de hemoaglutinare pe 15 exemplare de pești bolnavi de neuroviroză hidropigenă, în diverse stadii de boală. Hemoaglutinarea este pozitivă în mod constant, într-un titru cu atât mai ridicat, cu cât antigenul respectiv provine dintr-o fază mai acută a bolii. În aceeași fază a bolii, titrurile sînt diferite în raport cu organelor examinate. Astfel, hepatopancreasul dă reacții pozitive variind pînă la un titru de 1/1300, în ordine descrescînd urmînd intestinul, splina, rinichiul, cordul, pielea și creierul.

S-a obținut inhibarea hemoaglutinării cu ser recoltat de la peștii bolnavi, cronici sau pe cale de vindecare.

Nu s-a obținut hemoaglutinarea cu antigene martore provenite de la exemplare sănătoase, nici hemoaglutinarea inhibată cu seruri provenite de la pești sănătoși.

Aceste date constituie un puternic argument în sprijinul etiologiei inframicrobiene a hidropiziei infecțioase. Se propune ca reacțiile de hemoaglutinare și hemoaglutinoinhibare să fie folosite ca metode de diagnostic în neuroviroză hidropigenă a peștilor.

- 307 -

376. ACAD.ST.S.NICOLAU, R.DINU, M.SEPERANU-FIRICA, O.MITROIU.
Histopatologia sistemului nervos periferic în neuroviroză hidropigenă a peștilor. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1952, 3, 1-2, 210.

În lucrări precedente s-a arătat prezența unei meningoencefalomielite în incluzii la pești suferind de hidropizie infecțioasă, formă acută sau cronică, fapt care a determinat autorii să numească boala "Neuroviroză hidropigenă". Noile cercetări vin să completeze și să sprijine ipoteza patogeniei neurodistrofice.

În sistemul nervos periferic al peștilor bolnavi de neuroviroză se găsesc alterații inflamatorii, degenerative și proliferative, atât dealungul nervilor, cât și în ganglioni și rădăcini. În perioada acută a bolii, leziunile sînt constituite din congestii, hemoragii și infiltrații perivasculare, cu limfocite și monocite. În perioada cronică, la acestea se adaugă proliferări ale nucleilor schwannici, degenerări neuronale, urmate de reacții ale celulelor Cajal și constituirea de noduli reziduali.

Se conchide că leziunile sistemului nervos periferic sînt expresia diseminării septinevritice a virusului neurovirozei hidropigene a peștilor; ele constau în perinevrită cu nevrită interstițială și poliganglioradiculită.

377. ACAD.ST.S.NICOLAU, R.DINU, M.SEPERANU-FIRICA, O.MITROIU.
Morfologia virusului neurovirozei hidropigene a peștilor studiată cu ajutorul microscopului electronic. Comunicările Acad.R.P.R. 1952, 2, 3-4, 301.

Examinarea la microscopul electronic a suspensiilor purificate provenind din emulsiile de organe interne, piele și creier, provenite de la peștii cu neuroviroză hidropigenă, duce la concluzia că această afecțiune

- 304 -

Astfel, privită din punct de vedere clinic, boala apare ca un complex de tulburări localizate sau generalizate, ale anumitor organe, ale pielii și ale sistemului nervos.

Ansamblul constatărilor clinice dovedesc că așa zisa hidropizie infecțioasă a peștilor este o maladie ce afectează în special sistemul nervos, tulburările tegumentare și viscerale fiind secundare, până la un anumit punct putând fi de origine trofică. Drept corolar, autorii propun ca boala să fie numită «Neuroviroza hidropigenă epizootică a peștilor».

373. ACAD. ST. S. NICOLAU, GH. DINULESCU, R. DINU, M. SEPEANU - FIRICA, O. MITROIU Leziunile sistemului nervos central în neuroviroza hidropigenă a peștilor (Hidropizie infecțioasă). Stud. cerc. inframicrobiol. microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 77.

Simptomatologia variată a bolii, pe care autorii acestor lucrări au denumit-o neuroviroza hidropigenă a peștilor, trădează o patologie nervoasă; din cauză că în literatura de specialitate nu există un studiu privind sistemul nervos în această boală, s-a întreprins un studiu amănunțit al creierului și al măduvei.

Studiul efectuat pe 14 cazuri arată evidenta participare a sistemului nervos central. Atât în creier, cât și în măduvă și în învelișurile lor, se găsesc importante leziuni de tip degenerativ și proliferativ.

Meningele sînt atinse în mod constant de un proces de meningită difuză, în substanța nervoasă autorii au găsit leziuni vasculare, noduli inflamatorii cu polinucleare, satelitoze perineuronale, neuronofagie. În celula nervoasă ei au descris incluzii intranucleare caracteristice, avînd dimensiunea de 0,5 - 2 μ, situate în anumite zone de elecție (peduncul, celulele lui Purkinje în cortexul cerebelului). Ele au fost găsite și în neuronii retinieni.

- 305 -

Leziunile cele mai frecvente au fost găsite în regiunea diencefalo-mezencefalică și în cerebel. În măduvă s-au descris infiltrații perivascularare, meningite și arachnoidite.

Aceste constatări îngăduie să se afirme că unul din procesele primitive în neuroviroza hidropigenă a peștilor este meningoencefalita difuză, amicrobiană, cu prezența de incluzii intranucleare caracteristice, care atestă factorul etiologic inframicrobian.

374. ACAD. ST. S. NICOLAU, GH. DINULESCU, R. DINU, M. SEPEANU - FIRICA Interpretări asupra etiopatogeniei neurovirozei hidropigene a peștilor. Stud. cerc. inframicrobiol. microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 85.

Se face o analiză critică a ipotezelor emise pînă în prezent în problema etiologiei și patogeniei neurovirozei hidropigene a peștilor.

Pe baza unor argumente de ordin clinic, anatomo-patologic experimental și serologic, se infirmă ipoteza exclusiv microbiană, susținînd că factorul determinant în etiologia acestei boli este un inframicrob, - rolul microbilor de specie *Pseudomonas* sau al altora fiind de o importanță secundară, similară rolului pe care-l joacă bacilul sui pestifer et sui septicus în pesta porcînă.

Examinînd marea complexitate simptomatologică și histopatologică a bolii, autorii subliniază unele manifestări generale ca tulburările funcției de apărare și adaptare, tulburările metabolice, tulburările trofice, precum și unele semne neurologice directe, care arată dependența lor de alterările sistemului nervos.

Bazați pe constatări și datele din literatură - mai ales pe cercetările școlii sovietice asupra sistemului nervos și asupra rolului său în troficitatea organelor și funcțiilor generale, se conchide că leziunile nervoase au un rol direct în ansamblul manifestărilor maladiei. Astfel, patogenia maladiei, pe care autorii au

- 302 -

Se relatează aspectele clinice ale bolii și se arată că studiile histopatologice pun în evidență o meningoencefalită lipsită de germeni microbieni. Ea se traduce prin alterații infiltrative, degenerative și proliferative ale sistemului nervos central, însoțite de incluzii caracteristice în interiorul nucleilor neuronilor lui Purkinje sau mezencefalului.

Literatură de specialitate a incriminat dese ori un microb saprofit (*Pseudomonas* sau altul) în etiologia acestei boli. Se dau argumente care susțin etiologia sa inframicrobiană.

În ce privește patogenia, se interpretează această maladie ca o afecțiune a sistemului nervos; aceasta, în lumina teoriilor lui Pavlov și bazată pe marea varietate a simptomelor, este coroborată de prezența constantă a meningoencefalomielitei descrise.

371. ACAD. ST. S. NICOLAU, GH. DINULESCU, I. RADULESCU, R. CONSTANTINIU. Neurovroza hidropigenă a peștilor. I. - Generalități și date epizootologice asupra "hidropiziei" infecțioase a peștilor în R.P.R. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4 53.

Se expune un studiu epizootologic al hidropiziei infecțioase la pești în apele Republicii Populare Române, efectuând înregistrarea în fiecare an și în fiecare lună a tuturor cazurilor semnalate în toate unitățile piscicole.

Boala a fost diagnosticată pentru prima oară în 1935, la crapul selecționat, într-o crescătorie cu eleește sistematice; apoi a fost semnalată sub o formă violentă în 1936. Boala a bîntuit printre crapii selecționați dintr-o baltă din sudul țării, în care au fost introdusi pești aduși de la o crescătorie, unde boala fusese semnalată în 1935. De acolo, hidropizia s-a propagat la bălțile dealungul Dunării, atingînd peștii de

- 303 -

specia crapului și de alte specii. Boala a prezentat faze de intensitate variabilă de la un an la altul.

Intensitatea bolii a fost marcată prin procentajul peștilor bolnavi și morți.

În anii cu invazie mai slabă au fost 2-20% bolnavi; 1-2% morți.

În anii cu invazie puternică au fost 30-80% bolnavi, 10-30% morți. Există o periodicitate a evoluției; în cursul aceluiași an boala a fost mai intensă în lunile aprilie și mai și mai slabă în restul anului.

În intervalul 1935-1951, hidropizia a avut o intensitate ridicată în perioada 1935-1937, 1941-1943, 1945-1947 și în fine de la 1949 la 1950. S-au constatat maxime de intensitate, cu mortalitate ridicată, în anii 1936, 1941, 1945 și 1948.

372. ACAD. ST. S. NICOLAU, GH. DINULESCU, R. DINU, M. SEPRANU - PIRICA, I. RADULESCU, R. CONSTANTINIU, N. VASILIU, O. MITROIU. Studiu clinic al neurovrozei hidropigene a peștilor. Stud. Cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1-4, 67.

S-a efectuat un studiu clinic al neurovrozei hidropigene la peștii din speciile: *Cyprinus carpio* (crap), *Carassius gibelio* (caras), *Haec Aspius Aspius* (avet), *Idus Idus Haec* (văduvița), *Abramis Brama L.* (plătică).

În timpul perioadei acute a bolii, simptomele cele mai marcate sînt tulburările digestive, însoțite de prezența lichidului în cavitatea (poliserozita), colorația icterică a mucoaselor și leziuni moderate ale pielii.

În perioada cronică apar caracteristice leziuni, îmbrăcînd aspecte variate, de la leziuni hiperemice sau hemoragice, pînă la plăgi ulcerative, răspîndite în suprafață și profunzime, precum și leziuni trofice.

Examenul neurologic indică participarea sistemului nervos (tulburări ale echilibrului, enoftalmie, adinamie, sindroame de inadaptabilitate etc.).

- 300 -

Este preferabil ca acest ser să se prepare pe cai, deoarece dacă se utilizează ca antigen lichidul supernatant al trituratului de țesut virulent, ținut un timp la +4° și se inoculează în dore mici, începând cu doza corespunzătoare la 0,1 g țesut virulent, cabalinele suportă bine hiperimunizarea și dau un ser activ.

Metoda de titrare a serului, folosită de Permi-nov și Demcenko, prin neutralizare, este practică și precisă.

Boala lui Carré.

368. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CAJAL, M.GRUIA - Studiu asupra incluziilor ce caracterizează jigodia.
Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med. 1950, 2, 5, 1263.

Pe numeroase secțiuni provenite din diverse organe recoltate de la câini cu diferite forme de jigodie naturală, precum și de la câini cu dihorii cu maladii experimentale, colorate cu metoda Mann, au fost puse în evidență incluzii caracteristice. Aceste incluzii sferice sau ovale cu dimensiuni până la 10 microni sînt de tipul cito-karioikon cu predominanță în citoplasmă. Ele au fost găsite în număr mare în gliocite și excepțional în neuroni, realizînd ceea ce Nicolau a numit o glio-citonoză, spre deosebire de rabie, unde se constată o neurocitonoză.

369. C.SURDAN, AR.PETRESCU, N.ANGHELESCU, E.DUMITRIU, N.DRAGANESCU Cercetări clinice și histopatologice în forma nervoasă a bolii lui Carré. Stud.cerc.neurologie, 1959, 2, 4, 499.

Din cercetarea clinică a 379 cazuri de jigodie canină (infecție naturală), s-a putut stabili că 34,7% au

- 301 -

avut manifestări nervoase. Simptomele nervoase apar de regulă la 5-80 zile de la debutul stadiului cataral primar al infecției.

La cele 20 cazuri de jigodie nervoasă cercetate anatomo și histopatologic, modificările macro și microscopice de la nivelul organelor nu arată o specificitate lezională.

Există un tablou histopatologic specific al acestei infecții în sistemul nervos format din meningită bazală, perivascularită infiltrativă, endotelită capilară, glioză marginală spongioasă, rarefacție areolară a substanței albe, leziuni neuronale de tip encefalitic virotic (degenerare neuronală, satelitoză, neuronofagie), incluzii intracitoplasmice și intranucleare neuronale și gliale, leziuni ischemice.

Alcătuirea acestui tablou specific este justificată nu numai de găsirea acestor leziuni în majoritatea cazurilor studiate, ci și de rezultatele cercetărilor altor autori.

În afară de leziunile datorite mezenchimotropismului virusului (dintre care endotelita capilară este caracteristică), prezența unor leziuni nervoase (glioză, leziuni neuronale, incluzii intracelulare) pledează și pentru recunoașterea unui neurotropism. Alături de leziuni secundare de tip ischemic ale parenchimului nervos, se găsesc și leziuni primitive ale acestuia.

Polimorfismul simptomelor neurologice corespunde polimorfismului lezional.

Neuroviroza hidropigenă a pestilor.

370. R.DINU Cercetări în neuroviroza hidropigenă epizootică a pestilor (Hidropizia infecțioasă). Stud. cerc. Infamicrobiol., microbiol., parazititol. 1951, 2, 1-4, 43.

- 296 -

Virusul se adaptează ușor pe membrana corio-alantoidă, după ce a suferit 8 pasaje în serie pe creierul embrionului de 9 zile.

Se descriu leziunile microscopice ale membranei și embrionului: la început leziuni congestive și hemoragice, în special la nivelul encefalului și al pielii, apoi paliditatea embrionului și leziunile membranei care se îngroașe, devine opalescentă cu focare diseminate și punctiforme.

După 30 de pasaje pe creier sau pe membrana corio-alantoidă, nu s-a observat diminuarea virulenței virusului inoculat, ci din contra, o exacerbare a patogenității pentru iepure.

Rezultă că, cultivarea virusului Aujeszki pe membrana corio-alantoidă este mult mai bogată în virus decât creierul de iepure și poate servi ca antigen în vederea preparării unui vaccin cu putere antigenică mai remarcabilă.

566. C.SURDAN, C.CURE, M.WEGENER, E.DUMITRIU, A.ELEFTEIȘCU, Z.LOZINSCHI Studiu epizootologic, anatomoclinic și experimental asupra bolii lui Aujeszki. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 2, 3-4, 355.

Cercetînd izvorul de infecție care a generat o epizootie de Aujeszki la carnașiere, s-a izolat în 10 cazuri din 14 virusul Aujeszki din pulmonul porcilor sîmțtoși. Arătînd că porcii sîmțtoși pot purta în stare latentă virusul Aujeszki la nivelul pulmonului, autorii susțin că porcul reprezintă un important rezervor natural de virus.

Cercetînd posibilitatea de adaptare a tulpinilor de virus Aujeszki la diferite specii animale, s-a reușit să se adapteze și să se fixeze două tulpini la șoarecele alb și la puș de găină de 4-12 zile. Adaptarea

- 299 -

s-a făcut prin inoculări pe cale intracerebrală. Încercările de adaptare și fixare pe porumbel și cobai au fost negative.

Din studiul hematologic efectuat la cîinii și pisicile îmbolnăvite natural sau experimental s-a constatat că infecția cu virusul Aujeszki produce o leucocitoză pronunțată (media 35.532 leucocite/ml), însoțită de neutrofilie, limfopenie, aneosino și abasofilie, cu prezența unei degenerări vacuolare citonucleare a granulocitelor și monocitelor.

Se arată că pruritul acționează ca factor leucogen de primă importanță; că există un paralelism între hiperleucocitoză și fazele de evoluție a bolii și că gradul modificărilor morfopatologice ale sistemului neurovegetativ condiționează intensitatea modificărilor hematologice.

Modificările anatomopatologice la animalele moarte în urma infecției cu virusul Aujeszki sînt reprezentate prin congestii și hemoragii în toate țesuturile, hepatită, nefrită acută, miocardită și meningoencefalomielită nepurulentă.

În sistemul nervos central și neurovegetativ se găsesc procese congestivo-hemoragice, infiltrații glicitare, degenerescență citonucleară, neuronală cu prezența incluziilor de tip Hurst-Nicolau și rare neuronofagii.

567. V.TOMESCU, L.PASCU, N.CARP, E.EDU, S.TIBREA, V.DOHOTARU Prepararea experimentală a serului contra bolii lui Aujeszki pe cai și porci. Stud.cerc. infra-microbiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 43 și Rev.Sci.Méd. 1959, 4, 135.

Experiențele întreprinse arată că se poate prepara serul contra bolii lui Aujeszki atât pe cai, cît și pe porci.

- 296 -

VIII

VIROZE ANIMALE

Boala Aujeszki.

363. C.SURDAN, E.DUMITRIU, C.CURE, M.WEGENER Modificări histologice produse de virusul Aujeszki la diverse specii animale (infecție naturală și experimentală). Comun.prezentată la I-a Conf.a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct.1955.

Pentru stabilirea tabloului histopatologic produs la virusul Aujeszki, s-au făcut cercetări pe 49 animale de diferite specii, moarte în urma infecției naturale sau experimentale.

Leziunile encefalului sînt reprezentate prin procese de meningoencefalită, degenerescențe citonucleare ale neuronilor ganglionari și ale celulelor Purkinje, cu prezența incluziilor intranucleare. Procesele de neurofagie sînt rare.

Leziunile specifice ale sistemului neurovegetativ sînt reprezentate prin infiltrații gliocitare, degenerescențe citonucleare cu prezența incluziilor intranucleare, cromoliză parțială sau totală și neurofagie. Leziuni similare se găsesc și în celulele capsulei neuronilor (amfocite).

Leziunile medulare sînt asemănătoare celor din ganglionii neurovegetativi, dar mai puțin intense.

Leziunile organelor splanhnice sînt reprezentate prin congestii, hemoragii, infiltrații limfocitare și degenerare grasă a parenchimului hepatic, hemoragii splanhnice, nefrită acută cu degenerescență grasă a epiteliului tubulilor uriniferi și glomerulită hemoragică. Alveolite și edem interalveolar în pulmon. Hemoragii în

- 297 -

terfibrilare și degenerescența fibrelor miocardice.

Leziunile grave ale sistemului neurovegetativ explică într-un oarecare grad leziunile degenerative ale organelor splanhnice, simptomele clinice alarmante și moartea rapidă a animalelor bolnave.

364. C.SURDAN, C.CURE, M.WEGENER Rolul porcilor ca purtători și eliminatori de virus în boala lui Aujeszki. Comun.prezentată la I-a Conf. a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct.1955.

Pentru a stabili dacă porcii sănătoși pot fi purtători ai virusului Aujeszki, s-a inoculat pe iepure, cobai și cîini broiajul de pulmon de porci sănătoși sacrificați.

Pulmonii porcilor s-au dovedit virulenți în 10 din 14 cazuri, producînd boala lui Aujeszki la 71,4% din iepuri, la 50% din cobai și la 71,4% din cîinii inoculați.

Prin cercetările întreprinse s-a stabilit că porcii sănătoși pot purta în ambele condițiuni, la nivelul pulmonului, virusul Aujeszki, reprezentînd astfel principalul rezervor de menținere al virusului în perioadele interepidemice.

365. I.SUHACI, R.URSACHE, V.TOMESCU Observații asupra cultivării virusului Aujeszki pe embrionul de găină. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 2, 1, 111.

S-a încercat cultivarea tulpinii de virus Aujeszki pe embrionul de găină, prin inocularea pe membrana corio-alantoidă (tehnica lui Burnet), precum și prin inocularea în camera alantoidă și amniotică, atît pe cale intravenoasă, cît și pe cale intracerebrală. Cultivarea virusului nu reușește decît prin inoculare intracerebrală.

- 294 -

351. R.Portocală, V.Boeru, I.Samuel - Biosintez virusa grippa efirno-fenolno i viteajcoi, polucennoi iz tovo je virusa. Acta Virologica 1959, 3, 172.
352. R.Portocală, S.Dumitrescu, N.I.Ionescu, Al.Bronițki. Studiul morfologic al tulpinilor de virus gripal izolate în epidemia din februarie-martie 1959 în R.P.R. Stud.cerc.inframicrobiol.1959, 10, 4, 453 și Grippa. Date.asupra epidemiei din 1959. Ed.Med. București 1959, 112.
353. R.Portocală, V.Boeru, I.Samuel - Sur la biosynthèse du virus grippal à partir d'un acide ribonucléique extrait du virus. Propriétés des souches récemment isolées et de l'acide ribonucléique. C.R. Acad.Sci.1959, 242, 848.
354. R.Portocală, V.Boeru, I.Samuel - Infectivité de l'acide ribonucléique isolé du virus grippal. Rev.Sci. Méd.1959, 4, 95.
355. D.Tărcohilă, M.Aldea, Al.Bronițki, Al.Petrescu - Studiul unor substanțe cu acțiune virulicidă asupra virusului gripal din aer. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 12, 3, 33 și Rev.Sci.Méd. 1959, 4, 127.

Pneumonii

356. G.Marinescu - Un procedeu simplu pentru cercetarea aglutinelor la rece; reacție de orientare în diagnosticul pneumoniei atipice primare inframicrobiene. Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol., parazitol.1951, 2, 1, 157.
357. M.Voiculescu, G.Marinescu - Cercetări clinice și experimentale în pneumonii virotice la copil. Pediatria, 1953, 2, 28.
358. M.Voiculescu, G.Marinescu, M.Sepeanu-Firică, O.Mitroiu - Pneumonia primară virotică la copil. Studiu clinic, morfopatologic și experimental. Stud.cerc. pediatrie, 1955, 2, 117.
359. T.Manicatide, F. Păun M.Mirsan, S.Cîrnaru, A.Ene, El.

- 295 -

- Manicatide, I.Vîlcu, Al.Petrescu, P.Athanasie - Pneumonii atipice la noul născut. Comun.prezentată al Simp. asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
360. V.Pancu, Al.Petrescu, P.Athanasie - Considerațiuni asupra unei epidemii virotice respiratorii în primăvara anului 1958 din orașul și raionul Botoșani. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
361. D.Sărățeanu, N.Drăgănescu, El.Nastac, Al.Opreșcu, E.Fuhrer - Cercetări serologice în afecțiunile virotice pulmonare. Comun.la a III-a Conf.a virusologilor cehoslovaci, Smolenice, 14.17 oct.1958.
362. D.Sărățeanu, N.Drăgănescu - Pneumonii virotice negripale în timpul epidemiei 1957-1958. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.

- 292 -

- izolate în R.P.R. în perioada epidemică și post-epidemică. Microbiol., Parazitol., Epidemiol. 1959, 5, 405.
336. A.Derevici, Al.Petrescu, Al.Bronitki - Probleme ecologice ale virusului gripal. Epidemia din 1957-1958 și postepidemia din 1958. An.Rom.Sov.Med.gen. 1959, 3, 35.
337. A.Derevici, Al.Petrescu - Acțiunea virulicidă a fracțiunii hidrosolubile din pasta mamară (PAPA) de Apis mellifica. Nota I - Experimentare cu virusul gripal. Comunicările Acad.R.P.R. 1959, 2, 12, 337.
338. A.Derevici, Al.Petrescu - Acțiunea extractului hidrosolubil din pasta mamară de Apis mellifica asupra virusului gripal și urlian și oncolitică asupra tumorii ascitice Ehrlich. Comun.prezentată la sed. Inst. Infamicrobiologie al Acad.R.P.R., 16 sept. 1959 și la al II-lea Congr.al microbiologilor maghiari, Budapesta 22-26 sept.1959.
339. A.Derevici, Al.Bronitki, Al.Petrescu - Dinamica variabilității virusurilor gripale izolate în R.P.R. între anii 1954-1959. Comun.prezentată la al II-lea Congr.al microbiologilor maghiari, Budapesta 22-26 sept.1959.
340. St.Drăgănescu, V.Petrescu-Coman, Florica Paul, N.Drăgănescu, Ar.Petrescu - Aspecte clinice, electroencefalo-grafice și de diagnostic în encefalita gripală a sugarului și copilului mic. Neurol., Psihiatrie, Neurochirurg. 1959, 3, 225.
341. R.Facon, N.Drăgănescu, Beatrice Pruskauer-Apostol, Tr. Georgescu - Encefalite acute în cursul epidemiei de gripă (Studiu clinic și imunologic). Neurol., Psihiat., neurochir.1959, 5, 391.
342. M.Gruia, G.Balmuş, O.Mitroiu, M.Popa - Cercetări asupra unor factori elaborați de flora microbiană din nazofarinx, cu acțiune inhibitoare asupra virusului gripal in vitro. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 2, 178 și Rev.Sci.Med. 1959, 4, 45.

- 293 -

343. M.Gruia, I.Copelovici, A.Pascaru, V.Armaşu, O.Mitroiu, T.Săndulescu - Aspecte serologice la bolnavii din epidemia actuală. (Particularitățile reacției de hemaglutinoinhibare). Grippa. Date asupra epidemiei din 1959, București, Ed.Med. 1959, loc.
344. G.Marinescu, M.Gruia, I.Samuel, I.Copelovici, O.Mitroiu - Aspecte morfopatologice în epidemia de gripă din București (februarie-martie 1959). Grippa. Date asupra epidemiei din 1959. București, Ed.Med. București, 1959, 145.
345. G.Marinescu, D.Sărățeanu, N.Drăgănescu, E.Nastac, B.Muşat - Studiu asupra rezistenței la infecția gripală a șoarecilor sugari proveniți din mame imunizate cu puțin înainte sau după naștere. Rolul alăptării naturale. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 3, 315.
346. M.Minculescu, D.Tărchilă, S.Cîrnaru, Al.Petrescu, Al.Bronitki - Dinamica concentrației virusului gripal în pulmonul de șoarece. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 2, 219.
347. L.Mîrza, P.Stroescu-Athanasie, Al.Petrescu - Influența vaccinării antigripale asupra reflexelor necondiționate vasculare și respiratorii. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 2, 163 și Rev.Sci.Med. 1959, 4, 65.
348. Al.Petrescu, P.Athanasie - Corelații antigenice între tulpinile epidemice de laborator (1957-1958) și tulpinile postepidemice 1958. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 2, 235.
349. G.Popescu, N.Cajal - Dezvoltarea virusului gripal în oul de găină embrionat sub acțiunea acetatului de cortizon. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 3, 327.
350. R.Portocală, V.Boeru, I.Samuel - Biosynthèse du virus grippal à partir de l'acide ribonucléique vici-tique. C.R.Acad.Sci. 1959, 249, 261 și Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 1, 51.

- 290 -

- tă la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958
319. E.Soru, A.Derevici, Al.Petrescu, Al.Bronițki - Studiul prin unele metode chimice, biofizice, citologice și serologice al unor tulpini de virus gripal, izolate în R.P.R. în epidemia din 1957.Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.,1958 2, 3, 323.
320. D.Fărchiș, Al.Bronițki, Al.Petrescu, S.Cămaru - Izolarea unei tulpini de virus gripal de tip D în București. Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol., parazitol.,1958, 2, 2, 187.
321. M.Voiculescu, G.Marinescu, I.Predescu - Aspecte clinice ale meningoencefalitei în cursul epidemiei de gripă din 1957-1958. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București 4-5 dec.1958.
322. M.Voiculescu, G.Marinescu, I.Predescu - Forme clinice la copil și adult în epidemia de gripă 1957-1958. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
323. M.Voiculescu, G.Marinescu - Mielita acută transversă gripală. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
324. P.Athanasie, Al.Petrescu, M.Gruia, D.Sărkățeanu - Modificări ale unei tulpini de virus gripal cultivată pe șoareci vaccinați antirabic. Stud.cerc.inframicrobiol.1959, 10, 2, 213 și Giornale di Microbiol.1959, 2, 2, 105.
325. Al.Bronițki, Y.Copelovici, M.Gruia - Comportarea tulpinilor gripale izolate în perioada epidemică februarie 1959 pe ou și animale de laborator. Gripa. Date asupra epidemiei din 1959. București, 1959, 108.
326. Al.Bronițki, Al.Petrescu, P.Athanasie - Cercetări în problema purtătorilor "sănătoși" de virus gripal.

- 291 -

- Stud.cerc.inframicrobiol.1959, 10, 2, 207.
327. N.Cajal, S.Mateescu, E.Păcuraru - Evoluția gripei experimentale la șoarecele alb tratat cu fosfor ra-dioactiv (P^{32}). Stud.cerc.inframicrobiol.,1959,10, 3, 293.
328. Y.Copelovici, M.Ceplesanu, I.Samuel, R.Căpraru - Studiul electroforetic al serurilor sobolanilor supuși infecției experimentale cu virus gripal, sub acțiunea cortizonului. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 2, 199.
329. A.Derevici - Nou prototip de aparat sterilizabil care permite prepararea unui ovovaccin antigripal în circuit închis. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 1, 59 și Rev.Sci.Med. 1959, 2, 33.
330. A.Derevici, Al.Bronițki, Al.Petrescu - Antigenitatea tulpinilor epidemice de virus gripal izolate în R.P.R. în 1957-1958. Stud.cerc.inframicrobiol.,1959, 10, 2, 155.
331. A.Derevici, Al.Bronițki, Al.Petrescu - Izolări antigenice între tulpinile de virus gripal izolate în R.P.R. în 1959 și tulpinile izolate în epidemiile de gripă precedente. Comun.prezentată la Ses.științ. festivă a Inst.de Inframicrobiologie al Academiei R.P.R., 18 aug.1959.
332. A.Derevici, Al.Bronițki, Al.Petrescu - Tulpini izolate. Identificări, tipizări. Gripa. Date asupra epidemiei din 1959. M.Medicină 1959, 82.
333. A.Derevici, Al.Bronițki, Al.Petrescu, C.Satmar - Acțiunea preventivă a vaccinului antigripal românesc. Gripa. Date asupra epidemiei din 1959, M.Med. 1959, 161.
334. A.Derevici, N.Drăgănescu - Cultivarea virusului gripal in vitro în mediu lichid. Acțiunea adăusului de acid timo și ribonucleic. Comunicările Acad.R.P.R. 1959, 2, 6, 639.
335. A.Derevici, Al.Petrescu, P.Athanasie - Studiu experimental al imunogenității tulpinilor de virus gripal

- 288 -

303. A.Derevici, Al.Petrescu, Al.Bronițki, C.Satmari, I.Petrușca, I.Popa, A.Boiu - Profilaxia anti-gripală specifică executată cu vaccinuri autohtone în anii 1956-1957. Stud.cerc.inframicrobiol. microbiol., parazitol., 1958, 2, 2, 175.
304. A.Derevici, Al.Bronițki, Al.Petrescu - Valoarea imunogenă a unor vaccinuri antigripale purificate. (Studiu experimental). Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 2, 1, 103.
305. N.Drăgănescu, E.Ioan, C.Oană, A.Botan, I.Sabaresse, F.Rusu, I.Tudor, G.Hurdac - Dinamica anticorpilor serici antigripali la vaccinați cu ovovaccin adsorbit. Rev.med. chirurg. Iași, 1958, 62, 2, 337.
306. M.Lack, A.Litman, Al.Bronițki - Unele aspecte clinice ale epidemiei de gripă din 1957-1958. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
307. G.Marinescu - Din realizările sovietice recente în domeniul gripei. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.
308. G.Marinescu, M.Stark, I.Taindel, J.Cuciureanu, C.Stroescu, T.Săndulescu - Miopatia acută gripală urmată de vindecare. Comun.prezentată la a III-a Conf.ională de gripă, Kiev, 25-27 sept. 1958 și la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
309. G.Marinescu, D.Sărățeanu, E.Nastac, E.Opreșcu, B.Fuhrer - Cercetări asupra comportării șoarecilor albi la inocularea de virus gripal și Coxsackie. (Date preliminare). Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.
310. G.Marinescu, C.Taindel, I.Predescu, M.Stark, M.Constantinescu, T.Săndulescu - Paralizia faciale gripale. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.

- 289 -

311. M.Minculescu, D.Tărbilă, D.Kende, G.Curteanu, I.Vlad. - Vaccinarea antigripală a unui lot de copii (0-3 ani) în mediul urban cu vaccin autohton. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
312. Acad.St.S.Nicolau, A.Derevici, G.Popescu - Date privitoare la epidemia de gripă din 1957 în R.P.R. Raport la a III-a Conf.ională de gripă, Kiev, 25-27 sept. 1958.
313. Al.Petrescu, P.Athanasie-Stroescu - Studiu histochemic al glicogenului hepatic și muscular în cursul infecției gripale experimentale la șoarecele alb. Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 2, 11, 1201.
314. Al.Petrescu, A.Derevici - Studiu histochemic al distribuției în organismul șoarecelui alb a nichelului metalic conținut într-un vaccin antigripal metaloproteic. Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 2, 11, 1217.
315. R.Portocală, S.Dumitrescu, N.I.Îonescu - Morfologia virusului gripal de tip "A" Asia, izolat în R.P.R. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol. parazitol. 1958, 2, 4, 413 și Acta Virologica 1959, 2, 2, 113.
316. Al.Bronițki - Interferența între virusul-vaccin gripal și virusul gripal activ omolog.Comun.prezentată la "Ses.Tineretului din cadrul Acad. R.P.R." București, 24-26 aprilie 1958.
317. C.Satmari, A.Derevici, Al.Petrescu, Al.Bronițki, I.Popa, A.Stancu - Valoarea imunogenă a ovovaccinului antigripal preparat în circuit închis, testat prin controlul serologic și al morbidității. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 75.
318. C.Satmari, Al.Petrescu, I.Popa, C.Hondor, N.Muntiu, I.Flechner - Cercetări experimentale asupra serului imun de cal vaccinat cu tulpina A (Asia) 1957. Comun.prezenta-

-288 -

303. A.Derevici, Al.Petrescu, Al.Bronițki, C.Satmari, I.Petrușca, I.Popa, A.Boiu - Profilaxia anti-gripală specifică executată cu vaccinuri autohtone în anii 1956-1957. Stud.cerc.inframicrobiol. microbiol., parazitol., 1958, 2, 2, 175.
304. A.Derevici, Al.Bronițki, Al.Petrescu - Valoarea imunogenă a unor vaccinuri antigripale purificate. (Studiu experimental). Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 2, 1, 103.
305. N.Drăgănescu, E.Ioan, C.Oană, A.Botan, I.Sabaresse, F.Rusu, I.Tudor, G.Hurdac - Dinamica anticorpilor serici antigripali la vaccinați cu ovovaccin adsorbit. Rev.med. chirurg. Iași, 1958, 2, 2, 337.
306. M.Lack, A.Litman, Al.Bronițki - Unele aspecte clinice ale epidemiei de gripă din 1957-1958. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
307. G.Marinescu - Din realizările sovietice recente în domeniul gripei. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.
308. G.Marinescu, M.Stark, I.Taindel, J.Cuciureanu, C.Stroescu, T.Săndulescu - Miopatia acută gripală urmată de vindecare. Comun.prezentată la a III-a Conf.unională de gripă, Kiev, 25-27 sept. 1958 și la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
309. G.Marinescu, D.Sărățeanu, E.Nastac, E.Opreșcu, B.Fuhrer - Cercetări asupra comportării șoarecilor albi la inocularea de virus gripal și Coxsackie. (Date preliminare). Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.
310. G.Marinescu, C.Taindel, I.Predescu, M.Stark, M.Constantinescu, T.Săndulescu - Paraliziile faciale gripale. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.

- 289 -

311. M.Minculescu, D.Tărchilă, D.Kende, G.Curteanu, I.Vlad. - Vaccinarea antigripală a unui lot de copii (0-3 ani) în mediul urban cu vaccin autohton. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
312. Acad.St.S.Nicolau, A.Derevici, G.Popescu - Date privitoare la epidemia de gripă din 1957 în R.P.R. Raport la a III-a Conf.unională de gripă, Kiev, 25-27 sept. 1958.
313. Al.Petrescu, P.Athanasie-Stroescu - Studiu histochimic al glicogenului hepatic și muscular în cursul infecției gripale experimentale la șoarecele alb. Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 2, 11, 1201.
314. Al.Petrescu, A.Derevici - Studiu histochimic al distribuției în organismul șoarecelui alb a nichelului metalic conținut într-un vaccin antigripal metaloproteic. Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 2, 11, 1217.
315. R.Portocală, S.Dumitrescu, N.I.Ionescu - Morfologia virusului gripal de tip "A" Asia, izolat în R.P.R. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol. parazitol. 1958, 2, 4, 413 și Acta Virologica 1959, 2, 2, 113.
316. Al.Bronițki - Interferența între virusul-vaccin gripal și virusul gripal activ omolog. Comun.prezentată la "Ses.Tineretului din cadrul Acad. R.P.R." București, 24-26 aprilie 1958.
317. C.Satmari, A.Derevici, Al.Petrescu, Al.Bronițki, I.Popa, A.Stancu - Valoarea imunogenă a ovovaccinului antigripal preparat în circuit închis, testat prin controlul serologic și al morbidității. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 75.
318. C.Satmari, Al.Petrescu, I.Popa, C.Hondor, N.Muntiu, I.Fleacner - Cercetări experimentale asupra serului imun de ovid vaccinat cu tulpina A (Asia) 1957. Comun.prezentă-

- 286 -

287. A.Derevici, Al.Petrescu, Al.Bronițki - Variabilitatea în natură a tulpinilor de virus gripal urmărite în R.P.R. între anii 1953 și 1955. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, g. 2, 173.
288. A.Derevici, Al.Petrescu, Al.Bronițki, D.Sărățeanu. - Caracteristicile biologice ale tulpinilor de virus gripal izolate în 1956 în R.P.R. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, g. 3, 349.
289. A.Derevici, D.Sărățeanu, Al.Petrescu, Al.Bronițki. - Cercetări de laborator în epidemia de gripă din 1957 în R.P.R. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, g. 5, 507.
290. G.Mărinescu - Sur la méningo-encéphalite d'origine grippale. (Recherches anatomo-cliniques et expérimentales). Al III-lea Congr.biol.clin., Bruxelles, 18-20 iulie 1957.
291. L.Mirza-Eminet, A.Picos, Al.Petrescu, Al.Bronițki. - Rolul reactivității corticale în cursul imunizării antigripale la șoarecii albi. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, g. 2, 191.
292. L.Mirza, P.Athanasie-Stroescu, Al.Petrescu, Al.Bronițki - Studiul imunogenezei antigripale la șobolanii albi cu diferite tipuri de sistem nervos, efectuat cu ajutorul reacției de hemaglutinoinhibare și a metodei reflexelor condiționate. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, g. 4, 587 și Rev.Sci.Med. 1959, g. 61.
293. D.Sărățeanu, B.Fuhrer - Studiu asupra imunității anti-gripale la animalele imunizate în prealabil anti-vaccinal. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, g. 2, 207 și Rev.Sci.Méd., 1958, g. 125.

- 287 -

294. D.Sărățeanu, N.Drăgănescu - Studiul comparativ al unor metode serologice folosite în diagnosticul infecției gripale. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, g. 3, 369.
295. A.Vișan, C.Satmari, J.Petrușca, Al.Stancu, Al.Bronițki, M.Pironcof. S.Guna - Contribuția la studiul eficacității vaccinurilor antigripale. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, g. 1, 57.
296. P.Athanasie-Stroescu, Al.Petrescu, M.Popa - Variations d'une souche de virus de la grippe chez la souris inoculée avec un virus rabique des rues. Giornali di Microbiol. 1958, g. 43 și Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, g. 1, 77.
297. Y.Copelovici - Evoluția anticorpilor hemaglutinoinhibanți la șobolani inoculați cu virus gripal și asupra acțiunii cortizonului. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, g. 4, 455.
298. G.Dănescu-Popescu, N.Cajal - Cultivarea virusului gripal în oul de găină embrionat sub acțiunea vitaminei C. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
299. G.Dănescu-Popescu, N.Cajal - Acțiunea vitaminei PP asupra cultivării virusului gripal în oul de găină embrionat. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
300. A.Derevici - Cîteva date despre gripa umană. An.Rom-Sov. Ser.Med. 1958, 147, 12.
301. A.Derevici - Virusul gripal din epidemia 1957-1958. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.
302. A.Derevici, Al.Petrescu, Al.Bronițki - Aspecte legate de epidemiologia și ecologia gripei estivale din 1957 în R.P.R. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, g. 1, 21.

- 284 -

270. G. Marinescu, D. Sărățeanu, N. Drăgănescu, B. Fuhrer, L. Stărescu - Modificări ale sistemului nervos în cursul gripei. Aspecte morfo-fiziopatologice. (Notă preliminară). A III-a Conf. nat. pediatrie, București, 8-10 feb. 1956, 303.
271. G. Marinescu, D. Sărățeanu, B. Fuhrer, N. Drăgănescu. - În - cercări de reproducere a pneumoniei interstițiale gripale. București, 8-10 feb. 1956, 318.
272. G. Marinescu, V. Ciurezu, D. Sărățeanu, B. Fuhrer, I. Samuel, N. Drăgănescu. - Leziuni cardiace în cursul gripei la copii. A III-a Conf. nat. pediatrie, București, 8-10 feb. 1956, 324.
273. G. Marinescu, D. Sărățeanu, B. Fuhrer, V. Cojocaru - Leziuni hepatopancreatorenale în cursul gripei maligne. A III-a Conf. nat. pediatrie, București, 8-10 feb. 1956, 331.
274. G. Marinescu, D. Sărățeanu, B. Fuhrer, M. Ionescu - Cercetări asupra sensibilității sugarilor de șoarece la virusul gripal. A III-a Conf. nat. pediatrie, 8-10 feb. 1956, 339.
275. G. Marinescu, D. Sărățeanu, B. Fuhrer, N. Drăgănescu - Modificări ganglionare în formele severe de gripă la sugari. A III-a Conf. nat. pediatrie, București, 8-10 feb. 1956, 343.
276. G. Marinescu, D. Sărățeanu, B. Fuhrer, N. Drăgănescu, I. Samuel, M. Ionescu, V. Cojocaru - Aspecte morfofopatologice în gripa experimentală la șoarecele sugar. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 1-2, 77.
277. L. Mirza - Reactivitatea corticală în procesele de imunitate antigripală. Comunicare prezentată la Soc. St. Med. București, 19 oct. 1956.
278. D. Sărățeanu, I. Nicoră, E. Zicovici, L. Virf, Covaci - Dinamica anticorpilor serici antigripali la vaccinații din orașul Tg. Mureș. Comunic. prezentată la Soc. St. Med. Tg. Mureș, 8 feb. 1956.

- 285 -

279. D. Tărchilă, G. Marinescu - Diagnosticul de laborator al formelor grave de gripă la sugar. A III-a Conf. nat. pediatrie, 8-10 feb. 1956, 257.
280. M. Voiculescu, M. Rădulescu, P. Michel, I. Samuel - Incidența etiologiei gripale în pneumoniile atipice. Lucrările celei de a 2-a Ses. științ. a I.M.F. București, 1956, 184.
281. Al. Bronițki, Al. Petrescu, P. Petrescu, P. Athanasie - Stroescu - Izolarea unei tulpini gripale cu caracter predominant neurotrop, dintr-un caz letal la sugar. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 4, 561.
282. N. Cajal, N. Manoliu, N. Drăgănescu - Evoluția gripei experimentale la șoarecele tratat cu largactil. Stud. cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 8, 4, 503.
283. A. Derevici - Profilaxia antigripală prenatală în R.P.R. executată cu un vaccin autohton. Comun. prezentată la Inst. inframicrobiologie al Acad. R.P.R., 9 sept. 1957.
284. A. Derevici, Al. Bronițki, Al. Petrescu - Cercetări în problema purtătorilor de virus gripal. Comun. prezentată la șed. Inst. inframicrobiologie al Academiei R.P.R., 28 aprilie 1957.
285. A. Derevici, Al. Bronițki - Aplicarea unei metode citologice de diagnostic rapid al gripei în epidemia es-tivală din 1957 în R.P.R. Comun. prezentată la șed. Inst. inframicrobiologie al Acad. R.P.R., 18 iulie 1957.
286. A. Derevici, Al. Petrescu, Al. Bronițki, D. Sărățeanu, N. Drăgănescu - Studiul comparativ al dinamicii anticorpilor antigripali serici, precum și al tulpinilor gripale din R.P.R. în anii 1954-1955. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 8, 1, 39.

- 282 -

255. A.Derevici, D.Sărăţeanu, Al.Broniţki, Al.Petrescu, M.Gruia
- Date asupra variabilităţii naturale a virusului gripal rezultate din studiul unor tulpini identificate în R.P.R. în perioada 1950-1953. Lucrările sesiunii Secţiei de ştiinţe medicale a Acad.R.P.R. din 22-24 ian.1954, Bucureşti, Edit. Acad.R.P.R. 1955, p.565.
256. A.Derevici, D.Sărăţeanu, Al.Petrescu, N.Drăgănescu, Al.Broniţki, M.Israel
- Corelaţii antigenice între tulpinile de virus gripal izolate în R.P.R. în 1953 şi 1954. St.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 5, 1-2, 17.
257. A.Derevici, Al.Petrescu
- Influenţa excitaţiei nespecifice a exteroceptorilor nazali asupra imunităţii antigripale la șobolani şi șoareci. St.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 5, 1-2, 25.
258. N.Cajal, M.Cepleanu - Acţiunea lichidelor embrionare de găină asupra virusului gripal. St.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 5, 3-4, 219.
259. A.Derevici, D.Sărăţeanu, Al.Broniţki, Al.Petrescu, N.Drăgănescu, C.Satmar, J.Petruşca, A.Stancu, A.Timmerman, M.Pironcor
- Dinamica anticorpilor serici an-tigripali la copii şi adulţi vaccinaţi cu vaccin autohton. Rolul excitanţilor nespecfici. St.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 5, 3-4, 429.
260. G.Marinescu, D.Sărăţeanu, G.Curteanu - Cercetări asupra răspîndirii gripei la copii. Pediatria, 1955, 5, 27.
261. D.Tărbuţ, N.Drăgănescu - Cercetări asupra naturii virotice a unor incluzii prezente în cursul infecţiei gripale. Comunicare prezentată la Ses.st.Inst.Inframicrobiologie al Acad.R.P.R., 20 dec.1955.

- 283 -

262. P.Athanasie-Stroescu, M.Gruia, Al.Petrescu, Al.Broniţki
- Cercetări asupra neurotropismului unor tulpini de virus gripal. St.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 7, 3-4, 339.
263. S.Gimaru, R.Gane-Chia, G.Marinescu - Aspectele morfopatologice ale formelor grave de gripă la sugar şi copilul mic. A III-a Conf.nat.pediatrică, Bucureşti, 8-10 feb.1956, 246.
264. A.Derevici, D.Sărăţeanu, Al.Petrescu, N.Drăgănescu, Al.Broniţki
- Date noi asupra variabilităţii naturale a virusului gripal urmărit în R.P.R. în 1954. St.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 7, 1-2, 65.
265. A.Derevici - Un aparat sterilizabil care permite prepararea rapidă în circuit închis a unui ovovaccin antigripal. Comunicările Acad.R.P.R. 1956, 5, 723.
266. A.Derevici - Problema profilaxiei specifice antigripale. A III-a Conf.nat.pediatrică, Bucureşti, 8-10 feb. 1956 şi Probleme de inframicrobiologie, 1956, Ed. Med., 149.
267. A.Derevici, N.Drăgănescu - Date asupra aplicării unei reacţii de precipitare în diagnosticul gripei în comparaţie cu reacţia de hemaglutinoinhibare. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 7, 3-4, 321.
268. A.Derevici, A.Fradis, Al.Broniţki, M.Gruia - Cercetarea activităţii nervoase superioare la om în cursul vaccinării antigripale. Lucrările celei de a 2-a Ses.stiinţ.a I.M.F. Bucureşti 1956, 90 şi Congr. Nat.st.med., Bucureşti 1957, Secţ.neurol.şi Endocrinol., 31.
269. A.Derevici, D.Sărăţeanu, Al.Petrescu, Al.Broniţki, M.Gruia, N.Drăgănescu
- Cercetări în problema gripei în R.P.R. între anii 1950-1954. A III-a Conf.nat.pediatrică, Bucureşti, 8-10 feb. 1956, 334.

- 280 -

zic în 36,9%, neorickettsiile în 7,1%, al pneumoniei atipice primare în 2,3% și al choriomeningitei limfocitare în 0,76% din cazuri.

Se atrage atenția asupra participării neorickettsiilor în etiologia pneumoniilor atipice și se accentuează importanța probelor duble și triple de ser pentru a se putea face un diagnostic serologic.

362. D.SARATEANU, N.DRAGANESCU Pneumonii virotice nevirale în timpul epidemiei 1957-1958. Comun. prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957 - 1958, București, 4-5 dec.1958.

Se prezintă cercetările experimentale și serologice făcute în scopul lămuririi etiologiei pneumoniilor virotice. Totodată, se face o trecere în revistă a datelor din literatură ce se referă la etiologia pneumoniilor virotice.

Din datele expuse rezultă posibilitatea de a stabili diagnosticul etiologic cu ajutorul reacțiilor serologice și prin izolarea și apoi identificarea virusului.

- 281 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

Gripa

246. R.Portocală, A.Derevici - Cercetări de laborator asupra unei viroze cu aspect necaracteristic. Forma neobisnuită a gripei. Rev.St.Med., 1950, 2, 8, 550.
247. N.Constantinescu - Problema gripei în lumina ultimelor cercetări. Rev.St.Med., 1951, 3, 23.
248. G.Marinescu - Diareea epidemică a noului născut. Rev.St. Med., 1951, 7, 37.
249. A.Derevici, G.Marinescu, D.Sărățeanu, M.Gruia, G.Ionă - Cercetări serologice și experimentale în epidemia de gripă din 1950-1951. Comun.prezentată la Sect.microbiol.,inframicrobiol.,parazitol. și boli infect.a Soc.St.Med., martie 1952.
250. I.Ivan, M.Voiculescu, N.Cajal, A.Derevici - Epidemiologia și profilaxia gripei. Pediatria, 1952, 6, 3.
251. G.Marinescu, D.Sărățeanu, A.Balint, G.Curteanu, E.Miclosi, A.Condrea, Gh.Bărbulescu, D.Ghitea - Cercetări asupra formelor severe de gripă la sugari. Studiu clinic, inframicrobiologie, epidemiologic și morfologic. Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol.,parazitol.,1953, 2, 3-4, 331.
252. G.Marinescu - Particularități ale infecției gripale la copii. Comun.prezentată la I.S.R.S. al Acad.R.P.R. dec. 1953.
253. M.Minculescu, G.Vasilu, N.Cajal - Infecțiile acute ale aparatului respirator cu caracter virotic în prima copilărie. Pediatria, 1953, 2, 3.
254. A.Derevici, L.Mirza, Al.Bronițki, Al.Petrescu, D.Sărățeanu - Influența virusului gripal asupra activității nervoase reflex-condiționate la șoareci și șobolani. St.cerc.inframicrobiol.,microbiol.,parazitol., 1954, 2, 3-4, 349.

- 278 -

359. T.MANICATIDE, F.PAUN, M.MIRSAN, S.CIRNARU, A.ENE, EL.MANICATIDE, I.VILCU, AL.PETRESCU, P.ATHANASIU Pneumonii atipice la noul născut. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

În cursul anilor 1957-1958 au fost internate în Clinica II Pediatrie - București, 48 cazuri de pneumonii acute, dintre care 25 diagnosticate ca pneumonii atipice. Din acestea, numai 3 cazuri au supraviețuit. Considerând simptomatologia clinică și leziunile histologice și reacțiile serologice, toate cazurile au fost situate în categoriile de pneumonie atipică primară propriu zisă (21 cazuri) și de pneumonie atipică gripală (1 caz).

Evoluția a fost în 2/3 din cazuri supraacută, urmată de deces. Leziunile histologice au pus în evidență fie leziuni pure de pneumonie atipică, fie leziuni mixte; controalele bacteriologice ale pieselor necroptice au fost constant negative. Studiul virusologic în schimb a pus în evidență în câteva cazuri un agent inframicrobian nehemaglutinant, patogen pentru șoarece. Acesta moare la 14-15 zile după inocularea pe cale intranasală, sau la 4-5 zile după inocularea intraperitoneală. Virusul trece prin filtrul Seitz EK 3, se conservă prin congelare în ser fiziologic la -20°C sau în glicerină la +4°C. Nu este neutralizat de serurile antigripale A, A', A₂, B, C și D și nu dă imunitate încrucișată cu nici unul din virusurile gripale izolate la noi în țară, patogene pentru șoarece. Nu este inactivat de antibiotici - cele: penicilină, streptomycină, tetramicină.

360. V.PANCU, AL.PETRESCU, P.ATHANASIU Considerațiuni asupra unei epidemii virotice respiratorii în primăvara anului 1958 din orașul și raionul Botosani. Comun. prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

- 279 -

În intervalul martie-iunie 1958 au fost observate un număr de 367 cazuri de afecțiuni acute respiratorii, printre copiii sugari, având aspectul de val epidemic. Dintre acestea, 166 au fost diagnosticate clinic și radiologic ca bronhopneumonii tipice, cu evoluție gravă și un procentaj de 12% letalitate. Debutul era în general insidios; după 3-4 zile, simptomele se agravează, iar starea generală evolua grav, către colaps, însoțită de celelalte semne caracteristice ale bronhopneumoniei.

Încercările de a izola agentul din secrețiile nazofaringiene sau materiile fecale au pus în evidență în două cazuri un virus nehemaglutinant, patogen pentru șoarecele alb pe cale intranasală sau intraperitoneală. Animalele mor la 14-15 zile după inoculare pe cale intranasală și la 4-5 zile după inocularea pe cale intraperitoneală. Virusul trece prin filtru Seitz EK 3, se conservă în glicerină la +4°C sau în ser fiziologic la -20°C. Nu este neutralizat de serurile antigripale de tip A, A₁, A₂, B, C și D și nu dă imunitate încrucișată cu nici unul din virusurile gripale izolate la noi în țară.

Este pantrop, putând fi pus în evidență în toate organele animalului mort de boala experimentală. Nu este inactivat de antibioticele penicilină, streptomycină, tetramicină.

361. D.SARATEANU, N.DRAGANESCU, EL.NASTAC, EL.OPRESCU, B.FUHRER Cercetări serologice în afecțiunile virotice pulmonare. Comun.la a III-a Conf.a virusologilor cehoslovaci, Smolenice, 14-17 oct.1958.

S-a întreprins un studiu serologic asupra a 130 de cazuri de pneumonie atipică primară.

Din rezultatele obținute rezultă că virusurile gripale de tip A și A' sînt incriminate în etiologia pneumoniilor virotice într-un procent de 42,3%, cel ornito-

IP

- 276 -

bune.

Fumigația efectuată atât cu 30 minute, cât și cu 60 minute înainte de aerosolizarea virusului gripal, a dus la supraviețuirea în proporție de 100%. Nu s-a constatat o acțiune virulicidă a extractului alcoolic lichid de rășină de brad.

P n e u m o n i i

356. G. MARINESCU Un procedeu simplu pentru cercetarea aglutininelor la rece: reacție de orientare în diagnosticul pneumoniei atipice primare inframicrobiene. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1951, 2, 1, 157.

În vederea căutării aglutininelor la rece pentru orientarea în diagnosticul pneumoniei primare virotice, s-a imaginat o metodă simplă, economică, puțin laborioasă și aplicabilă oricărei virute (în special sugarului, cărui i se adresează cu precădere).

Ea constă în a recolta singe ca pentru hemogramă, într-o pipetă de albe până la diviziunea 0,15 și a dilua singele cu ser fiziologic până la diviziunea 11; se toarnă conținutul într-un tub de hemoliză și se pune la frigider, putându-se citi după 4-16 ore. Titrul de aglutinare, când se produce, este aproximativ 1/125, limita inferioară la care o atare reacție este socotită a fi pozitivă pentru pneumonia atipică inframicrobiană. Dacă reacția este negativă, poate fi repetată cu ușurință, oricând.

357. M. VOICULESCU, G. MARINESCU Cercetări clinice și experimentale în pneumonii virotice la copil. Pediatra, 1953, 2, 28.

Pneumonia virotică primară constituind circa 10% din totalul pneumoniilor observate, a avut o gravitate excepțională la copii (mortalitate 15,4%), în special

- 277 -

la sugari, unde au fost notate toate cazurile letale.

Inoculările pe animale usuale de laborator au determinat, în special la șoarece, unele aspecte observate în patologia umană.

358. M. VOICULESCU, G. MARINESCU, M. SEPEANU-FIRICA, O. MITROIU Pneumonia primară virotică la copil. Studiu clinic, morfopatologic și experimental. Stud. cerc. pediatrie, 1955, 2, 117.

Se redau observațiile clinice și morfologice umane, făcându-se și un studiu comparativ la animalele de laborator la care, prin inoculare de produse patologice, s-au putut reproduce unele din aspectele histopatologice întâlnite la om.

Studiul clinic a 26 cazuri de pneumonie primară virotică atipică la copii (6 luni - 15 ani), reprezentând 10% din numărul total al pneumoniilor internate, a scos în evidență gravitatea la sugar, unde mortalitatea s-a ridicat până la 25%, datorită complicațiilor nervoase. Examenul morfopatologic a arătat la nivelul plămânului infiltrații interstițiale cu predominanță mononucleară, alterații vasculare care produc tulburări de dinamică respiratorie și leziuni degenerative - proliferative în arborele bronhovascular. În restul organelor s-au produs alterații ale sistemului mezenchimal și discrete degenerări parenchimatose. În sistemul nervos au fost observate infiltrații meningovasculare.

La animalele inoculate (șoareci și cobai) pe diverse câmpuri cu produse patologice (plămân, splină, creier), de la 2 cazuri mortale de pneumonie primară virotică, s-a putut observa că cea mai severă cale de inoculare a fost cea respiratorie, iar materialul cel mai virulent l-a constituit plămânul și splina. Cele mai afectate organe au fost: plămânul, splina și componenta mezodermică a sistemului nervos și mai puțin ficatul și rinichii.

- 274 -

trei tipuri: A, A₂ și tipul "mixt" A + A₂.

Datele morfologice obținute permit să se scoată în evidență un fapt interesant referitor la interpretarea tulpinii "mixte". Aspectul morfologic polimorf care caracterizează tipurile A și A₂ și care se regăsesc înmănunchiate la tipul "mixt", dimensiunile diferite ale corpusculilor tipului A și A₂ și care se suprapun celor două dimensiuni ale tipului "mixt", precum și dubla antigenitate, demonstrează serologic, pentru acest din urmă tip, permit să se afirme că, cel puțin din punct de vedere morfologic, tulpina denumită "mixtă" reprezintă mai curând un amestec fizic al celor două tipuri, decît o tulpină omogenă cu un mozaic antigenic.

353. R.PORTOCALA, V.BOERU, I.SAMUEL Sur la biosynthèse du virus grippal à partir d'un acide ribonucléique extrait du virus. Propriétés des souches récemment isolées et de l'acide ribonucléique. C.R.Acad.Sci. 1959, 242, 848.

Virusul gripal supus extracției cu eter și fenol, eliberează un acid ribonucleic care incită celulele alantoidiene să sintetizeze virusul omolog. Tulpinile de tip A₂ nu eliberează un acid ribonucleic activ, fapt datorit probabil prezenței numeroaselor forme incomplete, prezente în aceste tulpini. Din contra, tulpinile de tip A recent izolate per a elibera un acid ribonucleic mult mai activ decît tulpinile întreținute în laborator prin numeroase treceri.

Soluțiile de acid ribonucleic sînt foarte labile, în contrast cu suspensiile de virus, deoarece ele pierd infectivitatea sub acțiunea temperaturii, a conservării îndelungate și a ribonucleazei. Aceste din urmă rezultate demonstrează absența elementelor virale în extrasele de acid ribonucleic.

- 275 -

354. R.PORTOCALA, V.BOERU, I.SAMUEL Infectivité de l'acide ribonucléique isolé du virus grippal. Rev. Sci. Méd. 1959, 4, 95.

Extractul fenolic al virusului gripal conține acidul ribonucleic care este factorul proliferativ al virusului. Acest acid este inactivat de ribonuclează, temperatură și conservare prelungită. Virusul gripal de tip A₂ nu eliberează un acid nucleic infectant. Tulpinile de tip A recent izolate dau un acid ribonucleic mult mai activ decît cele conservate timp îndelungat în laborator.

355. D.TARCHILA, M.ALDEA, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU Studii unor substanțe cu acțiune virulicidă asupra virusului gripal din aer. Stud.cerc. inframicrobiol. 1959, 12, 3, 33 și Rev.Sci.Méd. 1959, 4, 127.

S-a studiat efectul virulicid al acidului lactic volatilizat și al rășinei de brad (folosită în fumigații) și pulverizată asupra virusului gripal aerosolizat din aer. Experimentele s-au făcut într-o cușcă ermetic închisă. S-a întrebuințat lichidul alantoidian de la ouă infectate cu o tulpină de virus A. Numărul șoarecilor albi intrați în experiență a fost de 301.

În experiențele martor, șoarecii care au fost ținuți la atmosfera cu lichid alantoidian infectat, pulverizat, au murit în proporție de 100%, majoritatea în lele 7 și 8 de la infectare (93%).

Vaporii de acid lactic în concentrația 10 mg/mc aer, evaporată cu 30 minute înainte de aerosolizarea virusului gripal, au avut un bun efect virulicid, dat fiind că 92% din animale au supraviețuit. Acidul lactic evaporat cu 60 minute înaintea aerosolizării virusului gripal, precum și după aerosolizare, nu a avut efect virulicid.

Rășina de brad sub forma de fumigație (extract alcoolic de rășină de pinus alba), a dat rezultate și mai

- 272 -

pinile epidemice, de tip asiatic, și-au pierdut fracțiunea comună cu tulpina A/T/53, în cursul transformării lor în tulpini de laborator.

Totodată, s-a stabilit absența înrudirii antigenice directe între tulpinile din epidemia 1957 - 1958 și cele postepidemice 1958, singura lor trăsătură comună fiind o mică fracțiune antigenică de tip A (PR 8).

349. G. POPESCU, N. CAJAL Dezvoltarea virusului gripal în oul de găină embrionat sub acțiunea acetatului de cortizon. Stud. cerc. inframicrobiol. 1959, 12, 3, 327.

Date fiind rezultatele obținute anterior asupra exacerbării unor infecții inframicrobiene sub acțiunea cortizonului, s-a stabilit influența acestui hormon asupra dezvoltării hemaglutinelor gripale în oul de găină embrionat.

Datele obținute în 8 experiențe succesive pe 149 ouă embrionate au permis să se conchidă că: administrarea cortizonului (1,25 mg și 0,375 mg) în cavitatea alantoidiană a embrionului de găină cu 2 ore înainte de inocularea pe aceeași cale a virusului gripal de tip A, tulpina "T", favorizează multiplicarea virusului gripal.

În urma acestor rezultate, se recomandă pentru obținerea unor antigene cu titruri superioare, folosirea acestui hormon în tehnicile de preparare a antigenelor gripale necesare reacției de hemaglutinare și hemaglutinoînhibare.

350. R. PORTOCALA, V. BOERU, I. SAMUEL Biosynthèse du virus grippal à partir de l'acide ribonucléique virulentique. C.R. Acad. Sci. 1959, 242, 201 și Stud. cerc. inframicrobiol. 1959, 12, 1, 51.

Acidul ribonucleic este factorul patogenic al corpuselelor elementare deoarece lipsit de fracțiunile proteice, lipidice sau glucidice ale acestor corpusele

- 273 -

el provoacă infecția experimentală.

Acest acid izolat din virusul gripal, inoculat în oul embrionat determină celulele să sintetizeze virusul omolog cu caracterele sale infectante, hemaglutinante, antigenice și morfologice.

Noua tulpină restaurată de celulă, posedă anumite caractere diferite de tulpina inițială; pierderea unei fracțiuni antigenice, acțiunea patogenă diferită față de soarece și prezența formelor filamentoase care caracterizează tulpinile recent izolate.

Se demonstrează astfel că biosinteza unui virus din acidul ribonucleic, poate fi realizată nu numai în cazul virusurilor simple, cu o structură chimică redusă, ci și în cazul virusurilor mari, complexe din punct de vedere chimic, ca virusul gripal.

351. R. PORTOCALA, V. BOERU, I. SAMUEL Biosinteză virusa grippa efirno-fenolnoî viteşkoî, polucennoî iz tovo de virusa. Acta Virologica 1959, 3, 172.

Extracția cu ajutorul eterului și a fenolului permite obținerea acidului ribonucleic din virusul gripal. Acest extract induce în celulele sensibile ale oului embrionat, sinteza corpuselelor elementare ai virusului gripal.

352. R. PORTOCALA, S. DUMITRESCU, N. I. IONESCU, AL. BRONITKI. Studiul morfologic al tulpinilor de virus gripal izolate în epidemia din februarie-martie 1959 în R.P.R. Stud. cerc. inframicrobiol. 1959, 12, 4, 433 și Gripa. Date asupra epidemiei din 1959. Ed. Med. Buc. 1959, 112.

Cu ajutorul microscopului electronic s-a studiat aspectul morfologic al tulpinilor de virus gripal izolate în timpul epidemiei din 1959 din R.P.R. Din punct de vedere antigenic, aceste tulpini au fost clasate în

- 270 -

mai după naștere la 4 mame (16 pui); la 4 zile de la ultima vaccinare, puii rezultați de la mamele din lotul 3 au fost schimbați cu 23 pui rezultați de la alte 4 mame neimunizate (lotul D), care au trebuit să alăpteze puii proveniți din lotul 3; ultimul grup (lotul E) alcătuit din 4 mame (cu 17 pui) a servit ca martor.

După inoculările de probă (pentru rezistență), primele 2 grupe au dat o mortalitate de 27% șoareci sugari, față de mortalitatea extrem de ridicată la sugarii martori (94,1% din ultimul grup).

Pe de altă parte, sugarii schimbați, hrăniți de mame nevaccinate (lot B) au dat o mortalitate de 100%, pe cînd sugarii schimbați care au venit să fie alăptați de mamele vaccinate în prealabil, imediat după naștere (lot C), au dat o mortalitate extrem de joasă (22,2%).

346. M. MINULESCU, D. TARCHILA, S. CÎRNARU, AL. PETRESCU, AL. BRONITKI - Dinamica concentrației virusului gripal în pulmonul de șoarece. Stud.cerc. inframicrobiol. 1959, 10, 2, 219.

Au fost infectați șoareci albi prin introducerea lor într-o cușcă închisă în care pulverizează lichid alantoidian ce conține virus gripal. Moartea animalelor a survenit în 90,88% din cazuri în a 7-a - 8-a zi de la infectare, restul în a 5-a, a 5-a sau a 6-a zi. Reacția de hemaglutinare cu pulmonii șoarecilor morți în ziua a 7-a - a 8-a a fost negativă în 77% din cazuri, restul dînd titruri mici de 1/40 - 1/80; pulmonii unor animale sacrificate în ziua a 3-a, a 5-a de la inoculare, au dat reacția de hemaglutinare pozitivă în titruri mari, pînă la 1/1280. Trecurile pe șoareci și ouă embrionate, făcute cu pulmonii șoarecilor morți în ziua a 7-a - a 8-a și cu reacția de hemaglutinare negativă, au fost toate pozitive, dîndu-se prezența virusului gripal în acei pulmoni. Examenul morfo-patologic al animalelor moarte, indiferent în a cîta zi după inoculare, demonstrează că

- 271 -

factorul determinant al morții a fost un mecanism toxic-alergic.

347. L. MIRZA, P. STROESCU-ATHANASIU, AL. PETRESCU Influența vaccinării antigripale asupra reflexelor condiționate vasculare și respiratorii. Stud.cerc. inframicrobiol. 1959, 10, 2, 163 și Rev.Sci. Med. 1959, 4, 65.

La 20 de voluntari medici și laboranți din Institutul de Inframicrobiologie, au fost înregistrate reflexele vasculare și respiratorii, după care aceștia au fost vaccinați cu vaccin antigripal. În primele 48 de ore după vaccinare apare o inerție accentuată a curbei pletismografice, precum și o reactivitate scăzută a reacției vasomotorii la diferiți excitanți. În următoarele două săptămîni, inerția fie că rămîne ca o stare transientă, alternînd uneori cu faze de excitabilitate normală, fie că e înlocuită cu o stare de excitabilitate mărită. În unele cazuri, apar faze hipnotice. La martori nu se semnalează aceste modificări. Respirația în genere nu suferă schimbări importante. Titrul anticorpilor antigripali hemaglutino-inhibanți, cu o singură excepție, crește la cei vaccinați și rămîne staționar sau scade la martori.

348. AL. PETRESCU, P. ATHANASIU Corelații antigenice între tulpinile epidemice de laborator (1957-1958) și tulpinile postepidemice 1958. Spud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 2, 235.

S-au studiat relațiile antigenice dintre patru tulpini de virus gripal izolate în cursul epidemiei 1957-1958 și două tulpini de virus gripal izolate în perioada postepidemică din cursul anului 1958. Utilizînd metoda reacțiilor de hemaglutino-inhibare încruciate s-a constatat că tulpinile postepidemice 1958 sînt de tip A (PR 8), asemănătoare tulpinii autohtone A/T/53; că tul-

- 268 -

Se emite ipoteza că acest factor inhibitor ar fi un produs de activitate vitală a germenului microbian, întreținut în condiții anumite de mediu.

343. M.GRUIA, I.COPELOVICI, A.PASCARU, V.ARMASU, O.MITROIU, T.SANDULESCU Aspecte serologice la bolnavii din epidemia actuală. (Particularitățile reacției de hemaglutinoinhibare). Gripa. Date asupra epidemiei din 1959, București, Ed.Med. 1959, loc.

S-a constatat prezența anticorpilor anamnestici hemaglutinoinhibanți față de antigenul A și A₁ în primele 10 zile de boală la bolnavii din epidemia februarie - martie 1959.

Anticorpii față de A₂ sînt prezenți în 30% din cazuri în titruri pînă la 1/160, utilizînd tehnica obișnuită cu hematii de găină. Se demonstrează superioritatea tehnicii cu hematii umane de grup O, prin punerea în evidență la 75% din bolnavi a anticorpilor A₂ în titruri variînd între 1/640 - 1/1280.

344. G.MARINESCU, M.GRUIA, I.SAMUEL, I.COPELOVICI, O.MITROIU Aspecte morfoopatologice în epidemia de gripă din București (februarie-martie 1959). Gripa. Date asupra epidemiei din 1959. București, Ed. Med. Buc. 1959, 145.

Studiul microscopic al organelor recoltate de la un număr de 20 cazuri necrotice din epidemia de gripă din februarie-martie 1959 (București), reprezentînd persoane a căror etate, în majoritatea cazurilor, depășește 50 de ani, a arătat existența unor însemnate procese hemoragice sau serohemoragice, la nivelul tuturor organelor (pneumonie hemoragică, edematoasă și intestinală, traheo-bronșită descuamativă, adenită hemoragică și hepatică, miocardoză).

Prin intrazia proceselor vasculare de diferite grade și comune tuturor viscerelor, cu procese degenera-

- 269 -

tive și infiltrativo-proliferative celulare, rezultă mai multe aspecte histologice în funcție de posibilitățile de reactivitate ale organismului.

Din plămînul și traheea a 3 cazuri mortale cu apoplexie hemoragică, apoplexie seroasă și de pneumonie interstițială, au fost izolate 3 tulpini de virus gripal de tip A₂ - una din ele cu caracter mixt (A₂ + A) - puțin patogene pe șoarece; leziunile pulmonare la șoarece privesc mai mult bronhiiolele și țesutul peribronhic; letalitatea a fost foarte scăzută.

Proprietățile biologice ale virusului gripal actual și ale florei bacteriene selectate, anotimpul rece și în special particularitățile de reactivitate ale organismului (persoane în vîrstă, cu antecedente cardiopulmonare manifeste) au stat la baza mecanismului etio-patogenic al acestor multiple și variate aspecte histologice.

345. G.MARINESCU, D.SARATRAU, N.DRAGANESCU, E.NASTAC, B.MUSAT Studiu asupra rezistenței la infecția gripală a șoarecilor sugari proveniți din mame imunizate cu puțin înainte sau după naștere. Rolul alăptării naturale. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, loc. 3, 315.

Pentru a fundamenta vaccinarea gravidelor și mameilor pentru profilaxia gripei la copiii lor, 89 sugari de șoarece proveniți de la 19 mame au fost împărțiți în mai multe loturi. Primul grup (lotul A) format din 3 mame (cu 16 pui) a fost inoculat pe cale nazală cu virus gripal viu în doze nemortale cu câteva zeci de ore înainte de naștere; al doilea grup (lotul B) format din 4 mame (14 pui) a primit ovovaccin antigripal pe cale subcutanată imediat înainte și după naștere; al treilea grup, (lotul C) a fost vaccinat cu același ovovaccin în două doze la 4 zile interval, tot pe cale subcutanată și nu-

- 266 -

un spasm facial unilateral cu hipertonie la cel de al treilea bolnav. Examenul lichidului cefalorahidian a arătat la primul bolnav 41 limfocite/mm³ a doua zi de boală.

Prin examenul electroencefalografic, s-a constatat la cel de al treilea bolnav alterații grave de tip encefalitic, cu arătat activitate aproape totală pentru zgomot, lumină, lumină intermitentă.

Prin reacția de hemaglutinoinhibare, s-a pus în evidență, la primul bolnav, o creștere în dinamică a anticorpilor gripali față de antigenul A (PR 8), de la 1/160 la 1/1280; la al doilea bolnav, titruri ridicate de anticorpi de 1/10.000 față de antigenul A/57 Asia, și de 1/1280 față de antigenul gripal A₁(FM₁). La cel de al treilea bolnav, reacțiile serologice pentru gripă au fost negative.

341. E. FACION, N. DRAGANESCU, BEATRICE PRUSKAUER-APOSTOL, TR. GEORGESCU Encefalite acute în cursul epidemiei de gripă. (Studiu clinic și imunologic). Neurol., psihiat., neurochir. 1959, 5, 391.

Cazurile de encefalită observate în cursul anului 1959 au apărut la sfârșitul epidemiei de gripă, ceea ce concordă cu ipoteza că exacerbarea virulenței virusului gripal în marile epidemii ar putea duce la formarea de tulpini de virus gripal cu proprietăți neurotrophe, capabile să determine meningoencefalite, realizând fenomene alergice în sistemul nervos central.

În toate cazurile s-a observat o perioadă de latență, variabilă între 3 și 14 zile, între trecerea epizodului cataral și apariția fenomenelor meningoencefalitice, ceea ce sprijină ipoteza unei patogenii alergice.

Tulburările fruste neurologice la început, puse în evidență în antecedentele bolnavilor observați pot fi

- 267 -

considerate ca factori favorizanți ai determinărilor meningoencefalitice.

În toate cazurile s-a pus în evidență un sindrom meningeal, glicorahie, febră și un sindrom encefalitic, caracterizat prin semne piramidale, tulburări psihice; la unul dintre bolnavi s-a constatat prezența de crize comitiale subîntrante.

În general, simptomele neurologice au regresat rapid, persistând doar tulburările psihice. Evoluția modificărilor imunobiologice caracterizate prin apariția și creșterea anticorpilor gripali, îndreptățește ipoteza etiologiei gripale a acestor cazuri de meningoencefalită.

342. M. GRUIA, G. BALMUS, O. MITROIU, M. POPA Cercetări asupra unor factori elaborați de flora microbiană din nazofarinx, cu acțiune inhibitorie asupra virusului gripal in vitro. Stud.cerc.inframicrobiol.1959, 10, 2, 178 și Rev.Sci.Med. 1959, 4, 45.

Plecând de la noțiunea cunoscută a existenței unei interacțiuni între germeni saprofiti și virusurile benefice din diferitele cavități naturale ale omului, autorii și-au propus să verifice, dacă germeni constituenți din nazofarinx nu ar fi capabili să elaboreze în mediile de cultură artificiale amușiți produși cu acțiune inhibitorie față de virusul gripal.

S-au studiat culturile microbiene saprofite, obținute din 72 de exfoliații nazofaringiene; 9 dintre acestea culturi au dezvoltat în filtratele lor un produs cu acțiune slab inhibitorie asupra virusului gripal; o altă cultură a permis izolarea unui stafilococ alb care elaborează un produs cu acțiune inhibitorie netă și durabilă asupra virusului gripal. Acțiunea inhibantă a fost verificată atât prin control pe ouă embrionate, cât și pe șoareci, menținându-se constant timp de 30 de pasagi a culturii inițiale.

- 264 -

337. A.DEREVICI, AL.PETRESCU Actiunea virulicidă a frac-
țiunii hidrosolubile din pasta mamară (PAPA) de
de Apis mellifica. Nota I - Experimentare cu vi-
rusul gripal. Comunicările Acad.R.P.R. 1959, 2,12,
337.

Fracția hidrosolubilă din pasta mamară de Apis mellifica prezintă o acțiune virulicidă asupra virusu-
lui gripal de tip A și B, chiar în doza de 2 mgr în
amestec extemporaneu cu virusul inoculat pe ouă embrio-
nate.

Virusul nu poate fi recuperat după 4-pasagii în
serie.

Produsul nu este adăunător pentru embrionii care
ajung la ecloziune la fel cu embrionii martori.

338. A.DEREVICI, AL.PETRESCU Actiunea extractului hidroso-
lubil din pasta mamară de Apis mellifica asupra
virusului gripal și urlian și oncolitică asupra
tumorii ascitice Ehrlich. Comun.prezentată la
sed.Inst.Inframicrobiologie al Acad.R.P.R., 16
sept.1959 și la al II-lea Congr.al microbiologi-
lor maghiari, Budapesta, 22-26 sept.1959.

Extractul hidrosolubil de pastă mamară de Apis mel-
lifera are un efect virulicid în vitro asupra virusului
gripal. Cantitatea de 1 mgr pastă mamară inactivează în
vitro oca loc ID₅₀. Extractul nu are acest efect asupra
virusului urlian, nici în concentrații rat mari. Asupra
carcinomului ascitic Ehrlich de șoarece, extractul are
un efect oncolitic, reducând numărul de mase, lungind
incubația și micșorând cantitatea de lichid ascitic.

Este discutat mecanismul de acțiune al extractu-
lui.

339. A.DEREVICI, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU Dinamica varia-
bilă a virusurilor gripale izolate în R.P.R.

- 265 -

- Intre anii 1954-1959. Comun.prezentată la al II-
lea Congr.al microbiologilor maghiari, Budapesta
22,- 26 sept.1959.

Intre anii 1954-1959 în R.P.R. au evoluat 3 pu-
see epidemice. Virusul izolat în primul puseu face par-
te din tipul A (PR 8), conținând și o fracțiune anti-
genică A' foarte patogenă pentru șoarece.

Virusurile izolate în 1955 și 1956 fac parte din
tipul A₁, dar cu caractere antigenice mai apropiate de
A₁ decât virusul epidemic 1953, slab patogen pentru șoa-
rece. Virusul izolat în 1957-1958 face parte din tipul
A₂, asiatic, aflându-se în faza Q, nepatogen pentru șoa-
rece. După această epidemie se izolează din nou virusul
de tip A (PR 8) asemănător cu cel din 1953.

În 1959 se izolează virusul de tip A (PR 8) de tip
A₂, precum și tulpini cu componență antigenică mixtă A -
A₂.

Cercetările efectuate între anii 1954-1959 arată
existența unui continuu joc de forțe între germeul vi-
rotic gripal și organismul gazdă, care are drept conse-
cință o mare variabilitate în natură a virusului gripal,
virus dotat cu o mare capacitate de adaptare.

340. ST.DRAGANESCU, V.PETRESCU-COMAN, FLORICA PAUL, N.DRAGA -
NESCU, AL.PETRESCU Aspecte clinice, electroencefalogra-
fice și de diagnostic în encefalita gripală a su-
garului și copilului mic. Neurol., Psihiat., Neu-
rochir. 1959, 3, 225.

S-au studiat 3 cazuri de encefalită acută la copil.
Tabloul clinic a fost asemănător în toate cazurile: febră
stare de inconștiență, convulsii tonice și clonice. Toți
copiii au prezentat o stare de hipertonie generalizată :
Babinski bilateral în un caz, cu mioclonii ale membrului
superior stâng; în alt caz, fenomene de rigiditate dece-
rebrată, paralizii oculare, dischinezii labio-faciale ;

- 262 -

astfel încît se poate doza cantitatea introdusă. Aplicarea vaccinului pe scară largită în 1959 a urmat diferitelor vaccinări limitate din cursul anilor 1956, 1957, 1958.

Se constată că vaccinul preparat cu tulpini de tip A PR 8 a dat protecție și față de virusul pandemic A₂/1957. În cursul epidemiei din 1959 la un lot de 3114 copii și 1907 adulți, media globală a indicelui de protecție a fost de 5,93 în cazul folosirii vaccinului preparat cu tulpina de același tip A₂, izolată însă în epidemia din 1957.

Vaccinul aplicat în perioada epidemică din 1959 a acționat prin fenomenul interferenței.

334. A.DEREVICI, N.DRAGANESCU Cultivarea virusului gripal in vitro in mediu lichid. Acțiunea adausului de acid timo și ribonucleic. Comunicările Acad.R.P.R. 1959, 2, 6, 639.

Cultivarea virusului gripal in vitro în mediu lichid după metoda Lee și Rivers a fost experimentată cu unele modificări constînd din adaus de acizi timo și ribonucleici.

După stabilirea concentrației optime de țesut embrionar în lichidul Tyrode, s-a determinat efectul diferitelor sisteme variate de concentrații de acizi nucleici.

S-a constatat o întîrziere în creșterea virusului în urma adausului de acid timonucleic și o acțiune inhibantă în cazul adausului de acid ribonucleic. Se atribuie aceste rezultate unei acțiuni asupra celulelor embrionare și nu direct asupra virusurilor.

335. A.DEREVICI, AL.PETRESCU, P.ATHANASIU Studiu experimental al imunogenității tulpinilor de virus gripal izolate în R.P.R. în perioada epidemică și postepidemică. Microbiol., Parasitol., Epidemiol. 1959, 5, 405.

- 263 -

Se studiază relațiile imunogenității între tulpina de virus gripal de tip asiatic (A₂) care a determinat epidemia din 1957 în țară și virusul gripal de tip A PR 8, care a fost izolat în perioada postepidemică din anul 1958.

În reacțiile de imunitate încrucișată executate pe șoareci, se stabilește o slabă protecție reciprocă, ceea ce nu corespunde cu constatările unora din autori în ce privește protecția conferită omului de vaccinuri preparate cu virusul de tip A PR 8, față de infecția cu virusul epidemic A₂.

Din experimentația pe șoareci se deduce avantajul folosirii vaccinurilor polivalente.

336. A.DEREVICI, AL.PETRESCU, AL.BRONITKI Probleme ecologice ale virusului gripal. Epidemia din 1957-1958 și postepidemia din 1958. An.Rom.-Sov. Med. gen. 1959, 3, 35.

În cursul epidemiei de gripă apărută în țară în mai 1957, a fost izolat virusul gripal de tip A₂, care a determinat pandemia cu punct de plecare din Asia. Virusul gripal de tip A PR 8, acoperit temporar de virusul pandemic A₂, reapare după o perioadă de 10 luni, însă parțial modificat. Variabilitatea continuă, suferită în natură de virusul gripal este datorită pasagiilor multiple prin organisme diferit imunizate.

La rîndul lor, organismele supuse infectării cu un nou tip de virus, răspunde pe lîngă formarea de anticorpi anamnestici, cu formarea de anticorpi specifici antigripali.

Este de semnalat că unele tulpini de virus gripal recent izolate, deși sînt slab antigenice, sînt totuși imunogene, vaccinurile preparate cu aceste tulpini fiind active.

- 260 -

330. A.DEREVICI, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU Antigenitatea tulpinilor epidemice de virus gripal izolate în R.P.R. în 1957-1958. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 12, 2, 155.

Antigenitatea tulpinilor de virus gripal izolate în epidemia din 1957 este destul de mare, anticorpii HAI din serul oamenilor cu forme oculte de boală avind titruri ridicate, de peste 1/320. Aceste titruri ridicate rămân nemodificate, uneori chiar scad în urma vaccinării antigripale. Martorii acestor vaccinați prezintă valori crescute și ei ale anticorpilor antigripali HAI, fapt ce pledează tot pentru îmbolnăviri oculte ale acestora.

Experiențele pe șobolani au arătat o antigenitate scăzută a tulpinilor izolate în 1957, cu excepția tulpinii AP₂, care dă titruri mai crescute. Tulpina T₄ are un spectru antigenic mai larg, determinând anticorpi și față de tulpinile T₂ și S₄. Șobolanii parțial imunizați supuși suprainfectării cu virus atenuat, prezintă o inhibiție în ceea ce privește răspunsul serologic.

331. A.DEREVICI, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU Inrudiri antigenice între tulpinile de virus gripal izolate în R.P.R. în 1959 și tulpinile izolate în epidemia de gripă precedente. Coman.prezentată la Ses. științ.festivă a Inst.Inframicrobiologie al Acad. R.P.R., 18 aug.1959.

Prin analizarea înrudirilor antigenice dintre tulpinile de virus gripal izolate în epidemia din 1959, cu tulpinile izolate în anii precedenți se stabilește în ce măsură se conservă caracteristicile de grup cu toată variabilitatea ce survine în re timp.

Analogia structurii tulpinilor asiatice A₂ izolate în 1957, cu cele din epidemia din 1959 a permis utilizarea lor ca tulpini vaccinante, dat fiind că ele

- 261 -

prezentau o putere antigenică superioară.

Apariția tulpinilor de tip mixt A+A₂, sugerează persistența în natură a ambelor tipuri de virus A și A₂ iar recombinația lor ar duce la formarea unor tipuri noi de virus gripal.

332. A.DEREVICI, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU Tulpini izolate. Identificări, tipizări. Grippa. Date asupra epidemiei din 1959. Ed.Medică 1959, 82.

Tulpinile de virus gripal izolate în epidemia din 1959, spre deosebire de tulpinile autohtone, izolate între 1953-1957, se prezintă neomogene, în sensul că structura lor antigenică permite clasificarea lor în tulpini de tip A/PR 8 de tip A₂ și în tulpini mixte, A+A₂.

Se precizează existența variabilității tulpinilor izolate în decursul acestor ani. Această constatare e stabilită prin hemaglutinoinhibiții încrucigate.

Se relevă și fructuațiile constatate în ce privește valorile anticorpilor hemaglutinoinhibanți serici, în deosebi se constată o scădere a anticorpilor HAI anti A₂ înaintea apariției epidemiei din 1959.

333. A.DEREVICI, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU, C.SATMARI Acțiunea preventivă a vaccinului antigripal românesc. Grippa. Date asupra epidemiei din 1959. Ed.Med., 1959, 161.

Activitatea profilactică prin vaccinare antigripală în R.P.R. are începutul în 1954, când se experimentează vaccinul antigripal preparat din pulmon de șoarece. Secția de profilaxie din Institutul de Inframicrobiologie prepară ulterior un ovovaccin purificat - cu ajutorul unui aparat special construit spre a obține manipulări în circuit închis, ceea ce reduce timpul de preparare al vaccinului, administrat pe cale intranasală cu ajutorul unui pulverizator. Acesta este construit

- 258 -

Se discută problema purtătorului "sănătos" de virus gripal, având în vedere posibilitatea stării de biofiție a virusului sau existența unui virus nepatogen pentru om dar patogen pentru șoarecele alb și oul embrionat; deoarece virusul se multiplică exclusiv în celule vii, se poate spune că individul de la care s-a izolat tulpina e aparent "sănătos", dar biologic bolnav.

327. N. CAJAL, S. MATEESCU, E. PACURARU Evoluția gripei experimentale la șoarecele alb tratat cu fosfor radioactiv (P^{32}). Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 3 293.

Evoluția gripei experimentale produsă de tulpina de virus gripal "T" de tip A, inoculată pe cale intranasală la șoareci, la care s-a injectat pe cale intraperitoneală o soluție izotonică de P^{32} (Na_2HPO_4) cu activitate de 25 μ C, a permis să se constate că iradierea internă cu radiațiile beta emise de P^{32} , mărește susceptibilitatea animalelor la infecția cu virusul gripal. Controlul prezenței virusului a fost făcut prin reacția de hemaglutinare sau prin inoculare la șoarece.

Rezultatele obținute dovedesc că iradierea internă cu raze beta emise de fosforul radioactiv (P^{32}) mărește susceptibilitatea la infecția gripală a șoarecilor albi adulți. Aceasta se traduce prin creșterea numărului animalelor moarte la aceeași doză de virus, prin diminuarea perioadei de incubație și prin proliferarea mai intensă a virusului în plămânul animalelor iradiate apreciate prin titrarea biologică și prin reacția de hemaglutinare în comparație cu animalele martore.

Aceste rezultate par a se datora scăderii rezistenței organismului animal sub acțiunea razelor beta ce realizează o adevărată "boală de iradiere", acțiune asemănătoare și chiar mai intensă ca cea produsă de razele X.

- 259 -

328. Y. COPELOVICI, M. CEFLEANU, I. SAMUEL, R. CAPRARU Studiul electroforetic al serurilor șobolanilor supuși infecției experimentale cu virus gripal, sub acțiunea cortizonului. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959 10, 2, 199.

Administrarea cortizonului în infecția gripală experimentală a șobolanului prezintă, din punct de vedere electroforetic, o modificare caracterizată printr-o scădere inițială a gama-globulinelor, cu creșterea lor ulterioară. Anticorpii HAI sînt mai scăzuți în raport cu martorii.

Paralelismul dintre titrul anticorpilor HAI și a curbei gama-globulinelor dispare sub acțiunea cortizonului la 14 zile de la administrare, cînd valorile gama-globulinelor încep să crească, în timp ce titrul anticorpilor hemaglutino-inhibanți scade. Tratarea animalelor timp de 7 zile cu cortizon, produce modificări în curba electroforetică a serului, caracterizată prin creșterea beta-globulinelor.

329. A. DEREVICI Nou prototip de aparat sterilizabil care permite prepararea unui ovovaccin antigripal în circuit închis. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 1, 59 și Rev.Sci.Med. 1959, 4, 33.

Noul prototip de aparat sterilizabil permite prepararea vaccinului antigripal în condiții de lucru în circuit închis, excluzînd centrifugarea.

Prin simplificarea metodei de separare a hematilor și manipularile reduse, riscul infecției este exclus, iar timpul de preparare a vaccinului diminuat aproape de 4 ori.

Ca tehnică principală se folosește adsorbția la rece pe hematii proprii ale embrionului din virusul gripal cultivat pe oul embrionat.

Eluția se execută la cald în ser fiziologic format.

- 256 -

complicații la adulți. S-a remarcat gravitatea crupului gripal la copilul mic și a pneumoniilor stafilococice la toate vîrstele.

323. M.VOICULESCU, G.MARINESCU Mielita acută transversă gripală. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

Se descrie tabloul clinic al unei mielite acute transverse, cu sindrom de secțiune medulară, însoțită de o nefrită azotemică (uree 3 gr.^o/oo) curabilă.

Se discută patogenia acestei complicații, oprindu-se asupra mecanismului neurovascular; patogenia manifestărilor renale e pusă în legătură cu leziunile vasculare glomerulare gripale, cu iritația sistemului nervos vegetativ, de leziunile medulare, de pierderea sării și electrolitilor prin transpirațiile abundente și prin lipsa aportului hidric și proteic. Un regim și o terapie adecuată au dus la dispariția totală a semnelor renale.

Reacția de HAI pentru gripă a arătat apariția progresivă în titru foarte mare a anticorpilor HAI pentru virusul gripal tipul A (1₁₀240).

324. P.ATHANASIU, AL.PETRESCU, M.GRUIA, D.SARATEANU Modificări ale unei tulpini de virus gripal cultivate pe șoareci vaccinați antirabic. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 2, 213 și Giornale di Microbiol. 1959, 2, 2, 105.

Se obține o creștere a patogenității unei tulpini de virus gripal în urma cultivării sale pe șoareci în cursul imunizării antirabice. Această creștere se manifestă și în ceea ce privește puterea sa imunogenă. Trăcerea acoaleiași tulpini o singură dată prin șoareci imunizați antirabic duce la o atenuare a patogenității sale. Rezultatele sînt în concordanță cu cele obținute în lu-

- 257 -

crări anterioare asupra variabilității dirijate. Este posibil ca acoaleiași fenomene să se producă și în natură, dat fiind faptul că o singură trecere prin organisme cu reactivitatea modificată sau prin organisme puțin sensibile în mod obișnuit, poate determina modificări durabile ale proprietăților biologice ale unui virus.

325. AL.BRONITKI, Y.COPELOVICI, M.GRUIA Comportarea tulpinilor gripale izolate în perioada epidemică februarie 1959 pe ou și animale de laborator. Gripa. Date asupra epidemiei din 1959. București, 1959, 108.

Tulpinile de virus gripal izolate în perioada epidemică februarie-martie 1959 sînt studiate din punct de vedere al adaptabilității la oul embrionat și șoarec, al proprietății hemaglutinante și hemaglutinoinhibante, al tipului din care fac parte, al comportamentului pe embrion. Rezultatele au arătat o adaptabilitate predominantă pentru oul embrionat și scăzută pentru șoarece. Titrul HA și HAI a oscilat de la caz la caz între 1/80 - 1/2560. Tulpinile izolate fac parte din grupurile A, A₂ sau mixt A+A₂, nu au putere toxică și prezintă EID₅₀ între 10^{-2,68} - 10^{-5,5}. Este discutată apariția tulpinilor mixte A+A₂ scoțite ca tulpini de tranziție între tipurile A și A₂.

326. AL.BRONITKI, AL.PETRESCU, P.ATHANASIU Cercetări în problema purtătorilor "sănătoși" de virus gripal. Stud.cerc.inframicrobiol. 1959, 10, 2, 207.

S-a reușit să se izoleze o tulpină de virus gripal A/PR 8 de la un purtător zis "sănătos" de virus gripal. Individul nu prezintă semne clinice de boală și nici o creștere a anticorpilor antigripali timp de 12 zile după izolarea virusului.

- 254 -

arată diferențe cantitative a aminoacizilor în raport cu rezultatele obținute cu virusul PR 8 și Lee de către Knight.

Studiul toxicității unor tulpini de virus gripal prin metoda Tarusov relevă o inegală toxicitate a diferitelor tulpini.

Tulpinile de virus gripal izolate în țară în epidemia din 1957 fac parte din tipul A/Asia/1957; antigenitatea unora din tulpini se prezintă foarte scăzută, fapt explicat prin existența lor în faza "Q".

320. D.TARCHILA, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU, S.CARNARU

Izolarea unei tulpini de virus gripal de tip D în București. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 2, 187.

S-au izolat 2 tulpini de virus gripal de tip D din pulmonii unor sugari morți în urma infecției gripale ce a determinat o pneumonie interstițială, gravă. Virusul a fost izolat pe țesuturile alb și oul embrionat de găină. Virusul izolat este tipizat cu ajutorul reacției de hemaglutinoinhibare efectuată cu seruri de tip A/PR 8, A'/FM, B/Lee, A/Asia 1957, A/T 1953 și D, precum și cu un ser normal de șobolan (ser C). Reacția de hemaglutinoinhibare este negativă cu toate aceste seruri, cu excepția serului anti D (1/160 - 1/320). Virusul izolat în R.P.R. face parte din aceeași familie de virusuri gripale cu cele găsite în Japonia și U.R.S.S. de tip D.

321. M.VOICULESCU, G.MARINESCU, I.PREDESCU Aspecte clinice ale meningoencefalitei în cursul epidemiei de gripă din 1957-1958. Comin.prezentată la Simp. asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

- 255 -

Dintr-un număr de 44 complicații cerebrale observate în cursul epidemiei de gripă din 1957-1958 cu virus A asiatic, pe un total de 346 copii spitalizați cu diagnosticul de gripă, 25 meningoencefalite au primit și confirmarea serologică (reacția Hirst).

În marea lor majoritate aceste determinări nervoase au îmbrăcat o formă ușoară. Au fost observate 13 cazuri cu tablou de meningită seroasă, 7 cazuri cu tablou de encefalită (din care 2 cu convulsii și unul cu hemipareză) și 5 cazuri cu tabloul complet de meningoencefalită. Semnale clinice au dispărut complet, în general, în 1-2 săptămâni de evoluție.

322. M.VOICULESCU, G.MARINESCU, I.PREDESCU Forme clinice la copii și adulți în epidemia de gripă 1957 - 1958. Comin.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

Epidemia de gripă din 1957-1958 a afectat preponderent grupele de vîrstă tinere și în special copii sub 5 ani, adolescenții și adulții tineri. Bătrînii au fost foarte rar afectați, ceea ce constituie o caracteristică a epidemiei, semnalată și de alți autori și ar putea fi un sprijin pentru ipoteza înrudirii actualei epidemii cu epidemia din 1889, prin care cei vîrstnici au trecut atunci, avînd anticorpi specifici.

Se remarcă o evoluție preponderent benignă, atît la adulți cît și la copii, letalitatea variînd între 0,2 - 0,6% la bolnavii spitalizați.

Ca particularități clinice se remarcă prezența moderată a sindromului cataral, intensitatea simptomelor generale - țără să fie deosebit de severe, însă - și o proporție mai mare a tulburărilor gastro-intestinale față de alte epidemii.

Complicațiile au fost mai frecvente la copii (58,4 %) și la bătrînii (46,8%, în comparație cu cifra de 27%

- 252 -

embrionat; variindu-se ordinea de aplicare a virusului-vaccin și a celui activ, intervalul de timp dintre inoculări și doza de virus activ. Cele mai bune rezultate se obțin în experiențele pe șoarece la intervalul de 3 zile între inoculări și față de cantități mici de virus activ. În oul embrionat, interferența e totală numai în cazul în care prima inoculare e făcută cu virus-vaccin, cu 48 ore înaintea inoculării unei cantități mici de virus activ. Se consideră aceste intervale de timp ca fiind optime, ele corespunzând apogeei imunității virusului în organisme respective. La alte intervale și față de doze mai mari de virus, interferența este doar parțială. Ea este mai evidentă în cazul folosirii unui vaccin proaspăt decât a unui vaccin vechi, precum și în cazul în care vaccinul este aplicat înaintea virusului activ. Animalele infectate nu prezintă în primele 8 zile anticorpi serici HAI, considerați ca un indicator al imunității în gripă.

În baza acestor experiențe, se emite ipoteza după care vaccinul antigripal ar putea fi eficient și în cazul aplicării lui la începutul unei epidemii de gripă, datorită acțiunii sale interferente.

317. C. SATMARI, A. DEREVICI, AL. PETRESCU, AL. BRONITKI, I. POPA, A. STANCU - Valoarea imunogenă a ovovaccinului antigripal preparat în circuit închis, testat prin controlul serologic și al morbidității. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 75.

S-a cercetat valoarea imunogenă a ovovaccinului antigripal, purificat și concentrat în aparatul în circuit închis tip Derevici, prin controlul serologic (231 vaccinați și 215 martori) și al morbidității (521 vaccinați și 874 martori). Vaccinarea, efectuată pe cale intranasală, a avut loc în aprilie-mai 1956, în 6 colectivități de adulți între 20-25 ani. Reiese că doza op-

- 253 -

timă de vaccinare este de 0,5 cc.

La vaccinați s-a constatat creșterea anticorpilor serici HAI, cu deosebire a anticorpilor omologi vaccinului; de asemenea, la vaccinați morbiditatea controlată timp de 8 luni este aproape nulă, cu excepția a două colectivități, în care se semnalează un procent de 1,75% și 2,86% îmbolnăviri. La martori, morbiditatea variază între 0,5-8,84%.

În perioada postvaccinală, indicele mortalității rămâne foarte scăzut chiar după revenirea titrului anticorpilor HAI la valorile găsite înainte de vaccinare. Acest fapt relevă natura tisulară a imunității și în gripă, așa cum a fost concepută de Acad.St.S.Nicolau și în alte viroze.

318. C. SATMARI, AL. PETRESCU, I. POPA, C. HONDOR, N. MUNTU, I. ELCHNER - Cercetări experimentale asupra serului imun de cal vaccinat cu tulpina A/Asia/1957. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

Se prepară un ser antigripal pe cal, folosind ca antigen un eluat de virus gripal purificat și concentrat de 10 ori. Serul are un titru ridicat HAI, neutralizant și fixator de complement; el este strict specific, nedând protecție față de tulpini de virus gripal heterolog.

319. E. SORU, A. DEREVICI, AL. PETRESCU, AL. BRONITKI - Studiul prin unele metode chimice, biofizice, citologice și serologice al unor tulpini de virus gripal, izolate în R.P.R. în epidemia din 1957. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 3, 323.

Studiul structurii chimice prin metoda cromatografică a virusului gripal izolat în epidemia din 1957,

- 250 -

in vara anului 1958, evoluind in doua valuri epidemice. Tulpina de virus izolată a fost asemănătoare cu tulpina Singapore, cultiva bine pe oul embrionat, nu însă și pe șoareci.

Vaccinul polivalent preparat cu tulpini autohtone de tip A, precum și cu o tulpină maghiară B, a conferit o protecție destul de mare față de virusul asiatic.

Controlul serologic al vaccinațiilor arată o creștere de 6 ori a anticorpilor hemaglutinozănti.

Rezultate bune s-au observat și cu vaccinul preparat cu tulpina A₂ izolată în primul val epidemic, morbiditatea vaccinațiilor fiind de 4 ori mai redusă decât la martori.

313. AL.PETRESCU, P.ATHANASIU-STROESCU Studiu histochimic al glicogenului hepatic și muscular în cursul infecției gripale experimentale la șoarecele alb. Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 2, 11, 12ol.

Faptul că unul din simptomele cele mai caracteristice ale infecției gripale este adinamia, a determinat pe autori să cerceteze în cursul acestei boli glicogenul hepatic și muscular. S-a folosit metoda de studiu histochimic. S-a constatat că în cursul infecției gripale, glicogenul hepatic este prezent în cantități mari la animalele sacrificate, la care leziunile pulmonare sînt moderate. La animalele în agonie sau moarte în urma infecției cu gripă, glicogenul hepatic este mult scăzut sau absent, iar leziunile pulmonare sînt grave.

Glicogenul muscular scade în primele 72 ore după infectare, după care dispare complet. Biopuncțiile hepatice au arătat o ușoară scădere a glicogenului hepatic în primele 24 ore după inocularea virusului gripal.

314. AL.PETRESCU, A.DEREVICI Studiu histochimic al distri-buției în organismul șoarecelui alb a nichelului metallic conținut într-un vaccin antigripal metallic proteic. Comunicările Acad.R.P.R.1958, 2, 11, 1217.

- 251 -

S-a folosit un vaccin antigripal preparat din lichid alantoidian de ou embrionat, infectat cu virus gripal, precipitat într-o suspensie virulentă cu nichel metal ce are și o acțiune de atenuare asupra virusului. Coeficientul de protecție dat de acest complex metalo-proteinic, administrat pe cale nazală la șoareci a fost de 75%. Studiul leziunilor celulare din țesuturile animalelor sacrificate la interval de cîte 24 ore, arată că Ni pătrunde în parenchimul pulmonar în primele 24 ore, o parte se fixează în celulele alveolare, iar cea mai mare parte trece în sânge. După 48 ore îl găsim în toate organele cu excepția creierului. Leziunile renale contraindică folosirea complexului ca vaccin.

315. R.PORTOCALA, S.DUMITRESCU, N.I.IONESCU.

Morfologia virusului gripal de tip "A" Asia, izolat în R.P.R. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 4, 413 și Acta Virologica 1959, 3 2, 113.

O tulpină de virus "A Asia", izolată în R.P.R., a fost studiată cu ajutorul microscopului electronic, după purificarea corpusculilor elementari și concentrarea lor prin adsorbție-eluție. S-a constatat că în primele treceri, formele filamentoase predomină. Pe preparatele examinate se pun în evidență forme incomplete ale virusului gripal reprezentate prin elemente circulare cu centrul puternic deprimat.

316. AL.BRÔNITKI - Interferența între virusul - vaccin gripal și virusul gripal activ omolog. Com-mun.prezentată la "Ses.Tineretului din cadrul Acad.R.P.R." București, 24-26 aprilie 1958.

S-a cercetat capacitatea de interferență a virusului-vaccin gripal față de virusul gripal omolog activ. S-a folosit ca model experimental șoarecele și oul

- 248 -

Se semnalează existența unei miopatii acute, vindecabile, în cursul gripei.

Diagnosticul etiologic a fost stabilit pe creșterea progresivă și la titru înalt a anticorpilor hemaglutinoinhibanți gripali (A, Asia 1957), pe factorul epidemiologic și pe absența virusului Coxsackie și poliomieltic în materiile fecale ale bolnavului care se internase ca suspect de poliomieltită.

Apariția acestor complicații pare să fie în legătură cu tulburările neurovasculare de la nivelul mușchilor.

309. G. MARINESCU, D. SĂRĂTEANU, E. NASTAC, E. OPRESCU, B. FUHRER
Cercetări asupra comportării soarecilor albi la inocularea de virus gripal și Coxsackie. (Date preliminare). Comun. prezentată la Simp. asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958

În vederea stabilirii influenței virusului Coxsackie asupra evoluției gripei experimentale, au fost inoculate 17 loturi de soareci albi adulți, totalizând un număr de 85 animale, împărțite în 4 grupe.

Animalele au fost inoculate inițial cu doze masive de virus Coxsackie A_5 (1000, 10.000 și 100.000 DF_{50}), pe cale intramusculară sau pe cale intranasală, ca după 48 ore să fie din nou inoculate numai pe cale intranasală, fie cu virus gripal apatogen pentru soarece, izolat din epidemia de gripă asiatică de la noi din țară (A/S₄/57), fie cu o tulpină de virus gripal patogen pentru soarece (A/T/53).

Rezultatele experiențelor arată că inocularea de virus Coxsackie nu agravează tabloul clinic și histologic obținut prin inocularea ulterioară de virus gripal, ci diminuează și diminuează, reducând mortalitatea animalelor.

Acest fapt experimental ar putea fi explicat, fie printr-un fenomen de paralizitate, fie printr-un fenomen de interferență, fie prin ambele fenomene.

- 249 -

310. G. MARINESCU, C. TAINDEL, I. PREDESCU, M. STARK, M. CONSTAN-
TINESCU, T. SANDULESCU Paralizii faciale gripale. Comun.
prezentată la Simp. asupra epidemiei de gripă 1957-
1958, București, 4-5 dec. 1958.

Se descrie tabloul clinic și unele aspecte de laborator a 10 cazuri de paralizii faciale gripale autentificate prin reacția de hemaglutinoinhibare și prin absența virusului poliomieltic în scaunele bolnavilor, internați inițial ca suspecti de poliomieltită.

Patogenia nevritei faciale pare să consistă în tulburările vasculare cerebrale locale, cu leziuni secundar edematoase (alterări anoxice) în domeniul nucleilor și fibrelor nervului facial.

311. M. MINCULESCU, D. TARCHILA, D. KENDE, G. CURTEANU, I. VLAD.
Vaccinarea antigripală a unui lot de copii (0-3 ani) în mediul urban cu vaccin autohton. Comun. prezentată la Simp. asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

Vaccinarea unui lot de sugari și copii mici cu vaccinul autohton a produs la copiii vaccinați un titru ridicat de anticorpi serici hemaglutinoinhibanți antigripali de tip A, A_1 și B la două săptămâni după vaccinare, titru care se menține și la 2 luni, dar care după 5 luni de la vaccinare scade apropiindu-se de valorile dinaintea vaccinării. După cum reiese din cercetări, nu există deosebiri de răspuns în formarea anticorpilor după perioada de virată.

La lotul martor, titrul anticorpilor rămâne practic nemodificat în cursul celor 5 luni în care s-au urmărit copiii vaccinați.

312. ACAD. ST. S. NICOLAU, A. DEREVICI, G. POESCU Date privitoare la epidemia de gripă din 1957 în R.P.R. Raport la a III-a Conf. unională de gripă, Kiev, 25-27 sept. 1958.

Pandemia de gripă din 1957 a pătruns și în țara

- 246 -

4°C), eluare în sol.tampon fosfat sau în soluție cloruro-sodică 9%/oo sau 5% la rece (+4°C) sau la cald (37°C), cu adaus sau fără adaus de vitelus 10% și zaharoză 15%, conservat în stare lichidă sau liofilizată.

Se conchide că cele mai bune rezultate se obțin prin prepararea unui formol-vaccin (0,5%/oo) din lichid alantoidian prin adsorbție pe hematii proprii ale embrionului, eluare în soluție tampon-fosfat la 37° timp de 2 ore și conservare în stare lichidă.

Astfel preparat, ovovaccinul se menține valabil timp de 6 luni.

305. N.DRAGANESCU, E.IOAN, C.OANA, A.BOTAN, I.SABARESE, P. RUSU, I.TUDOR, G.HURDUC Dinamica anticorpilor serici antigripali la vaccinați cu ovovaccin adsorbit. Rev.med.chirurg. Iași, 1958, 62, 2, 337.

Se studiază pe loturi limitate de populație, valoarea imunogenă a unui ovovaccin antigripal adsorbit pe fosfat. Analiza rezultatelor indică la vaccinați o creștere importantă a anticorpilor serici antigripali la 14 zile după vaccinare, urmată de o diminuare bruscă după 2 luni; după 4 luni, titrul anticorpilor scade sub valorile constatate înainte de vaccinare. Mortorii prezintă o creștere a anticorpilor antigripali în aceleași perioade, dar cu valori medii inferioare celor vaccinați. Acest fapt poate fi atribuit fie imunizării oculate a mortorilor care au făcut o maladie discretă, fie unui eventual puseu de gripă apărut în acest moment în colectivitățile vaccinate.

306. M.LACK, A.LITMAN, AL.BRONITKI - Unele aspecte clinice ale epidemiei de gripă din 1957-1958. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

În cursul anilor 1957 și 1958 125 bolnavi de gripă au fost internați. Acești bolnavi se caracteri-

- 247 -

zează prin debut brusc (80%) cu aspect de boală toxicoinfecțioasă, în care domină fenomenele generale, unele severe, predominând asupra celor locale (52%); complicațiile puțin numeroase în general, au fost mai frecvente la nivelul aparatului respirator.

După 1-2 zile apăreau fenomene faringo-amigdalice (70%), caracteristice gripei; boala se însoțea uneori de fenomene nervoase, hipotensiune, bradicardiă. În 9% din cazuri, se întâlneau recrudescențe, iar în 5% recidive.

Examenle de laborator au pus în evidență un VSH crescut în 67% din cazuri, o creștere moderată a numărului de leucocite fără deviere remarcabile a formulei leucocitare.

Reacția HAI arată un procent de pozitivitate destul de ridicat pentru tulpinile epidemice de tip A₂, izolate în R.P.R. în cursul epidemiei estivale de gripă (66%) și pentru tulpina A standard (75%).

307. G.MARINESCU Din realizările sovietice recente în domeniul gripei. Comun.prezentată la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958

Referat general asupra ultimelor cercetări sovietice în domeniul gripei privind problemele legate de tipologie, patogenie, clinică, diagnostic, tratarea și în special modalitatea de combatere a bolii. Sint rezumat pe larg diferite metode de preparare și administrare a vaccinului și serurilor antigripale. Se subliniază eficiența unor măsuri organizatorice și colaborarea dintre diferite specialități medicale în combaterea gripei.

308. G.MARINESCU, M.STARK, I.TAINDEL, J.CUCIUREANU, C. STROESCU, T.SANDULESCU Miopatia acută gripală urmată de vindecare. Comun.prezentată la a III-a Conf.unicională de gripă, Kiev, 25-27 sept.1958 și la Simp.asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec.1958.

- 244 -

mai rar a virusului A₁ și B, iar în pandemia din 1957 apare o tulpină nouă, denumită A/Asia/1957 sau A₂, față de care populația nu era imunizată. Unele din aceste tulpini de acest tip au prezentat o structură antigenică diferită, în sensul unei lipse de adaptare pe șoa-rece, a unei avidități mai reduse pentru hematiile de găină și a unei mai slabe antigenității.

Se precizează cele mai recomandabile măsuri de profilaxie nespecifică, iar în cadrul profilaxiei specifice, prin vaccinare, sunt enumerate rezultatele favorabile ale vaccinării pe cale nazală, ce a dus atât în URSS, cât și în R.P.R. la o scădere a morbidității de aproximativ 3-4 ori.

Se insistă asupra utilității de a folosi și în R.P.R. seroprofilaxia și seroterapia antigripală, larg utilizate în URSS.

302. A.DEREVICI, AL.PETRESCU, BRONITKI AL. - Aspecte legate de epidemiologia și ecologia gripei sezonale din 1957 în R.P.R. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 21.

Cercetările privind tulpinile izolate în R.P.R., între anii 1953 și 1957, stabilesc variabilitatea naturală a acestora.

În 1957, în cadrul epidemiei sezonale, s-au izolat pe ouă embrionate o serie de tulpini în care s-au pus în evidență atât fracțiuni antigenice comune cu cele izolate în anii anteriori, cât și o fracțiune nouă comună cu cea a tulpinii A/Asia/1957. Unele tulpini autohtone se află în faza "Q" după clasificarea Van den Veen.

Din creșterea inhibitorilor din secreția nazofaringiană și salivară reiese un raport invers față de prezența virusului gripal în aceleași produse și un raport direct în ceea ce privește anticorpii specifici serici.

Se prezintă și dinamica anticorpilor serici HAI, controlată de-a lungul anilor 1953-1957.

- 245 -

Se conchide că transpunerea pe plan ecologic a acestor date ar putea da unele informații asupra purtătorilor de virus gripal, precum și asupra densității indivizilor susceptibili față de infecțiunea gripală.

303. A.DEREVICI, AL.PETRESCU, AL.BRONITKI, C.SATWARI, I. PETRUSCA, I.POPA, A.BOIU - Profilaxia antigripală specifică experimentată cu vaccinuri autohtone în anii 1956-1957. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol. parazitol., 1958, 2, 2, 175.

În cursul anului 1956 și 1957 s-a experimentat pe loturi limitate ovovaccinul antigripal autohton. Utilizarea pe cale intranasală a vaccinului polivalent cu tulpini gripale de tip A și B a determinat o creștere a anticorpilor care prezintă o acme la 14 zile de la vaccinare.

Utilizarea unor tulpini de tip A cu spectru larg antigenic, izolate în țară în cursul unei epidemii, a dus la scăderea morbidității în perioada epidemică din 1957, determinată de o tulpină de virus gripal A/Asia/1957.

Reducerea morbidității gripale se obține și cu vaccinul preparat cu tulpina A/Asia/1957, fapt ce relevă proprietățile imunogene ale acestei tulpini, deși titrul anticorpilor hemaglutinoinhibanți la acest lot de vaccinați nu se prezintă mult crescut.

304. A.DEREVICI, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU - Valoarea imunogenă a unor vaccinuri antigripale purificate. (Studiu experimental). Comunicările Acad.R.P.R. 1958, 2, 1, 103.

Pentru a obține rapid un ovovaccin antigripal cu putere imunogenă superioară și totodată conținând un minim de proteine, se cercetează comparativ o serie de ovovaccinuri preparate în aparatul în circuit închis tip Derevici, utilizând diferite procedee și amase: adsorbția pe hematiile proprii ale embrionului la rece (+

- 244 -

mai rar a virusului A₁ și B, iar în pandemia din 1957 apare o tulpină nouă, denumită A/Asia/1957 sau A₂, față de care populația nu era imunizată. Unele din aceste tulpini de acest tip au prezentat o structură antigenică diferită, în sensul unei lipse de adaptare pe șoa-rece, a unei avidități mai reduse pentru hematiile de găină și a unei mai slabe antigenități.

Se precizează cele mai recomandabile măsuri de profilaxie nespecifică, iar în cadrul profilaxiei specifice, prin vaccinare, sînt enumerate rezultatele favorabile ale vaccinării pe cale nazală, ce a dus atât în URSS, cît și în R.P.R. la o scădere a morbidității de aproximativ 3-4 ori.

Se insistă asupra utilității de a folosi și în R.P.R. seroprofilaxia și seroterapia antigripală, larg utilizate în URSS.

302. A.DEREVICI, AL.PETRESCU, BRONITKI AL. - Aspe-
cte legate de epidemiologia și ecologia gripei
estivale din 1957 în R.P.R. Stud.oero.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 1, 21.

Cercetările privind tulpinile izolate în R.P.R., între anii 1953 și 1957, stabilesc variabilitatea naturală a acestora.

În 1957, în cadrul epidemiei estivale, s-au izolat pe ouă embrionate o serie de tulpini în care s-au pus în evidență atât fracțiuni antigenice comune cu cele izolate în anii anteriori, cît și o fracțiune nouă comună cu cea a tulpinii A/Asia/1957. Unele tulpini autohtone se află în faza "Q" după clasificarea Van den Veen. Din creșterea inhibitorilor din secreția naso-faringiană și salivară reiese un raport invers față de prezența virusului gripal în același produs și un raport direct în ceea ce privește anticorpii specifici serici.

Se prezintă și dinamica anticorpilor serici HAI, controlată de-a lungul anilor 1953-1957.

- 245 -

Se conchide că transparența pe plan ecologic a acestor date ar putea da unele informații asupra pur-tătorilor de virus gripal, precum și asupra densității indivizilor susceptibili față de infecțiunea gripală.

303. A.DEREVICI, AL.PETRESCU, AL.BRONITKI, C.SATMARI, I. PETRUSCA, I.POPA, A.BOIU - Profilaxia anti-
gripală specifică executată cu vaccinuri autohtone
în anii 1956-1957. Stud.oero.inframicrobiol., mi-crobiol. parazitol. 1958, 2, 2, 175.

În cursul anului 1956 și 1957 s-a experimentat pe loturi limitate ovovaccinul antigripal autohton. Utili-zarea pe cale intranasală a vaccinului polivalent cu tulpini gripale de tip A și B a determinat o creștere a anticorpilor care prezintă o acme la 14 zile de la vaccinare.

Utilizarea unor tulpini de tip A cu spectru larg antigenic, izolate în țară în cursul unei epidemii, a dus la scăderea morbidității în perioada epidemică din 1957, determinată de o tulpină de virus gripal A/Asia/1957.

Reducerea morbidității gripale se obține și cu vaccinul preparat cu tulpina A/Asia/1957, fapt ce re-levă proprietățile imunogene ale acestei tulpini, deși titrul anticorpilor hemaglutino-inhibanți la acest lot de vaccinați nu se prezintă mult crescut.

304. A.DEREVICI, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU - Va-
loarea imunogenă a unor vaccinuri antigripale pu-
rificate (Studiu experimental). Comunicările
Acad.R.P.R. 1958, 2, 1, 103.

Pentru a obține rapid un ovovaccin antigripal cu putere imunogenă superioară și totodată conținând un mi-nim de proteine, se cercetează comparativ o serie de ovovaccinuri preparate în aparatul în circuit închis tip Derevici, utilizînd diferite procedee și amune: ad-sorbția pe hematiile proprii ale embrionului la rece (+

- 242 -

Valorile mai scăzute se constată la animalele ce au primit hormonul timp de 8 zile înainte sau 8 zile după inocularea virusului gripal.

La animalele ce au primit un timp mai îndelungat cortison, se observă și o întârziere a apariției anticorpilor HAI.

298. G.DANESCU-POPESCU, N.CAJAL Cultivarea virusului gripal în oul de găină embrionat sub acțiunea vitaminei C. Comun. prezentată la Simp. asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

În cursul unor cercetări menite să precizeze influența unor vitamine asupra dezvoltării virusului gripal, s-a urmărit evoluția hemaglutininelor gripale în oul de găină embrionat, sub acțiunea vitaminei C.

S-au efectuat 7 experiențe pe 82 embrioni de 14 zile, cu un virus gripal de tip A (tulpina T) în diluție constantă de 1/10.000.

Virusul a fost inoculat în cavitatea alantoidiană 2 ore după introducerea pe aceeași cale a 0,05 ml. dintr-o soluție de vitamină C (ascorbinat de sodiu) 10%.

După infectare, embrionii erau menținuți 48 ore la +37°C și apoi sacrificați prin îngheț, iar lichidele embrionare erau folosite ca antigene în reacția de HA.

Cu excepția a 2 experiențe în care nu s-au constatat deosebiri evidente, în celelalte 5 experiențe s-a putut stabili că vitamina C, în doza folosită, favorizează multiplicarea virusului gripal.

299. G.DANESCU-POPESCU, N.CAJAL Acțiunea vitaminei PP asupra cultivării virusului gripal în oul de găină embrionat. Comun. prezentată la Simp. asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

În cursul cercetărilor referitoare la influența unor vitamine asupra dezvoltării unor virusuri, s-a urmărit acțiunea vitaminei PP asupra cultivării virusului gripal în oul de găină embrionat.

- 243 -

În 2 experiențe consecutive, 60 embrioni au fost infectați cu 0,05 ml. dintr-o soluție de vitamină PP și apoi după 2 ore au fost infectați pe aceeași cale cu diluția 1/10.000 în apă distilată de virus gripal tip A (tulpina T). În fiecare experiență s-au utilizat 6 loturi de ouă, din care unul marter la virus, celelalte 5 fiind tratate cu doze diferite de vitamină PP (0,0015 ml., 0,00075 ml., 0,00045 ml., 0,0003 ml. și 0,00015 ml.).

Rezultatele celor două experiențe efectuate au arătat că adăusul de vitamină PP favorizează vizibil cultivarea virusului gripal în ouă de găină embrionat, apreciată prin titrul hemaglutininelor. Cele mai mari diferențe, în raport cu martorii, s-au obținut la lotul ce a primit cantitatea de 0,0015 ml. vitamină PP (1/17.280 față de 1/4140).

300. A.DEREVICI Cîteva date despre gripa umană. An. Rom.-Sov. Ser. Med. 1958, 147, 12.

Se prezintă un istoric privind lucrările care cercetează relațiile dintre virusul gripal din natură și organismul uman, semnalându-se importanța inhibitorilor nespecifici și fenomenului de interferență, precum și a posibilității intervenției viroforiei, considerată de Zilber ca o modalitate posibilă de persistență a virusului gripal în natură.

Se enumeră factorii ce intervin în variabilitatea virusului gripal. Se determină în cadrul măsurilor de profilaxie, conduita de urmat, bazându-se pe rezultatele vaccinărilor antigripale.

301. A.DEREVICI Virusul gripal din epidemia 1957-1958. Comun. prezentată la Simp. asupra epidemiei de gripă 1957-1958, București, 4-5 dec. 1958.

Se prezintă o clasificare a sindroamelor respiratorii și istoricul gripei pandemice, subliniindu-se caracterul său expansiv și evoluția în valuri.

În ceea ce privește agentul etiologic, se precizează - pînă în 1957 - intervenția virusului gripal A.

- 240 -

infecției gripale cu ajutorul reacției de fixare a complementului, reacției de hemaglutinoinhibare și reacției de precipitare.

Reacția de fixare a complementului urmează îndeev procepe procentul reacțiilor pozitive obținute cu reacția de hemaglutinoinhibare, constatându-se un decalaj față de reacția de precipitare.

Reacțiile de fixare a complementului la rece dau un procent de reacții pozitive mai mare și titruri mai crescute decât reacțiile efectuate la cald.

Calitatea antigenului joacă un rol important, cu cât sînt mai concentrate și mai pure - procentul rezultatelor pozitive este mai mare.

295. A. VİSAN, C. SAITMARI, J. PETRUSCA, AL. STANCU, AL. BRONITKI, M. PIRONCOF, S. GUNA - Contribuții la studiul eficacității vaccinurilor antigripale. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 1, 57.

În iarna 1954-1955, perioadă neepidemică de gripă, s-au vaccinat antigripal cu un vaccin polivalent (R.D. Germană) aplicat pe cale subcutană, 1000 persoane și cu un vaccin monovalent (Inst. Inframicrobiologie București) aplicat pe cale subcutanată, 100 persoane și pe cale intranasală 50 persoane. Se urmărește eficacitatea vaccinurilor prin controlul morbidității prin gripă și ca-taruri acute și prin controlul serologic, constatându-se scăderea morbidității și creșterea dinamică a anticorpilor HAI asemănătoare la celele vaccinuri, mai accentuată în cazul aplicării intranasale a vaccinului.

Lotul martor, care a primit proteina străină, prezintă și el o creștere nespecifică a titrului anticorpilor HAI, mai accentuată și în cazul acesta la aplicarea intranasală, curba descriind prezentînd însă valori mai scăzute decât la vaccinații (reacția vest și-lă).

- 241 -

296. P. ATHANASIU-STROESCU, AL. PETRESOU, M. POPA Variations d'une souche de virus de la grippe chez la souris inoculée avec un virus rabique des rues. Cîr-nali di Microbiol. 1958, 2, 43 și Stud. cerc. inframicrobiol. 1959, 12, 1, 77.

S-a reușit să se producă, în mod experimental, modificări ale unor tulpini de virus gripal, în urma cultivării acestora pe șoareci infectați în prealabil cu doze subletale de virus rabic de stradă. Tulpina de virus gripal adaptată în mod predominant la oul embrionat dar slab patogenă și pentru șoarecele alb normal, își pierde rapid această patogenitate cînd este trecută în serie pe acest animal. Concomitent îi dispar și puterea hemaglutinantă, antigenică și în mai mică măsură puterea imunogenă. Dacă însă trecerile sînt efectuate pe șoareci infectați în prealabil cu doze subletale de virus rabic de stradă, tulpina de virus gripal nu numai că-și păstrează patogenitatea, ci chiar și-o mărește, împreună cu puterea hemaglutinantă, antigenică și imunogenă. Aceste calități "hipertrofiate" se păstrează mult timp, chiar dacă noua variantă de virus gripal este trecută în serie numai pe șoareci normali.

297. Y. COPELOVICI Evoluția anticorpilor hemaglutinoinhibanți la șobolani inoculați cu virus gripal și supuși acțiunii cortizonului. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 4, 455.

S-a studiat evoluția anticorpilor hemaglutinoinhibanți la șobolani infectați cu virus gripal și supuși acțiunii cortizonului. Hormonul a fost administrat în două de 4 mgr/100 gr corp animal, timp de mai multe zile, înainte și după inocularea intraperitoneală cu virus gripal de tip A.

Se constată, în general, valori mai mici ale titrului HAI la animalele tratate cu cortizon în raport cu martorii netratați; acest titru variază în funcție de cantitatea și momentul administrării hormonului.

- 240 -

infecției gripale cu ajutorul reacției de fixare a complementului, reacției de hemaglutinoinhibare și reacției de precipitare.

Reacția de fixare a complementului urmează îndeev. proape procentul reacțiilor pozitive obținute cu reacția de hemaglutinoinhibare, constatându-se un decalaj față de reacția de precipitare.

Reacțiile de fixare a complementului la rece dau un procent de reacții pozitive mai mare și titruri mai crescute decât reacțiile efectuate la cald.

Calitatea antigenului joacă un rol important, cu cât sînt mai concentrate și mai pure - procentul rezultatelor pozitive este mai mare.

295. A.VISAN, C.SATMARI, J.PETRUSCA, AL.STANCU, AL.BROWITKI, M.PIRONCOFF, S.GUNA - Contribuții la studiul eficacității vaccinurilor antigripale. Stud.cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 1, 57.

În iarna 1954-1955, perioadă neepidemică de gripă, s-au vaccinat antigripal cu un vaccin polivalent (R.D. Germană) aplicat pe cale subcutană, 1000 persoane și cu un vaccin monovalent (Inst. Inframicrobiologie București) aplicat pe cale subcutană, 100 persoane și pe cale intranasală 50 persoane. Se urmărește eficacitatea vaccinurilor prin controlul morbidității prin gripă și ca-taruri acute și prin controlul serologic, constatându-se scăderea morbidității și creșterea dinamică a anticorpilor HAI asemănătoare la embele vaccinuri, mai accentuată în cazul aplicării intranasale a vaccinului.

Lotul martor, care a primit proteina străină, prezintă și el o creștere nespecifică a titrului anticorpilor HAI, mai accentuată și în cazul acesta la aplicarea intranasală, curba descriind prezentînd însă valori mai scăzute decât la vaccinați (reacția vest gîrlă).

- 241 -

296. P.ATHANASIU-STROESCU, AL.PETRESCU, M.POPA - Variations d'une souche de virus de la grippe chez la souris inoculée avec un virus rabique des rues. Cirk-nali di Microbiol. 1958, 2, 43 și Stud. cerc. inframicrobiol. 1959, 12, 1, 77.

S-a reușit să se producă, în mod experimental, modificări ale unor tulpini de virus gripal, în urma cultivării acestora pe șoareci infectați în prealabil cu doze subletale de virus rabic de stradă. Tulpina de virus gripal adaptată în mod predominant la oul embrionat dar slab patogenă și pentru șoarecele alb normal, își pierde rapid această patogenitate cînd este trecută în serie pe acest animal. Concomitent îi dispar și puterea hemaglutinantă, antigenică și în mai mică măsură puterea imunogenă. Dacă însă trecerile sînt efectuate pe șoareci infectați în prealabil cu doze subletale de virus rabic de stradă, tulpina de virus gripal nu numai că-și păstrează patogenitatea, ci chiar și-o mărește, împreună cu puterea hemaglutinantă, antigenică și imunogenă. Aceste calități "hipertrofiate" se păstrează mult timp, chiar dacă noua variantă de virus gripal este trecută în serie numai pe șoareci normali.

297. Y.COPELOVICI - Evoluția anticorpilor hemaglutinoinhibanți la șobolani inoculați cu virus gripal și supuși acțiunii cortizonului. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1958, 2, 4, 455.

S-a studiat evoluția anticorpilor hemaglutinoinhibanți la șobolani infectați cu virus gripal și supuși acțiunii cortizonului. Hormonul a fost administrat în două doze de 4 mgr/100 gr corp animal, timp de mai multe zile, înainte și după inocularea intraperitoneală cu virus gripal de tip A.

Se constată, în general, valori mai mici ale titrului HAI la animalele tratate cu cortizon în raport cu martorii netratați; acest titru variază în funcție de cantitatea și momentul administrării hormonului.

- 238 -

lor nervoase. Multiplicarea virusului gripal în celula nervoasă sau neurotropism adevărat rămâne a fi demonstrat, deși în unele cazuri pare a fi admisă și această posibilitate.

291. L. MIRZA-EMINET, A. PICOS, AL. PETRESCU, AL. BRONITKI.
Rolul reactivității corticale în cursul imunizării antigripale la șoarecii albi. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 191.

Cercetările au fost făcute pe un lot de șoareci, cărora li s-au elaborat reflexe condiționate motorii alimentare și care au fost ulterior vaccinați cu vaccin antigripal. După vaccinare se observă modificări ale activității reflexe condiționate manifestate prin alterarea periodică a fazelor de predominanță a excitației cu faza de predominanță a inhibiției. La morți, nu apar modificări. Aceste tulburări sînt mai ușoare în comparație cu cele observate în cercetări anterioare, în care animalele fuseseră inoculate cu virus gripal neatenuat. Se conchide că legea intensității, cunoscută din fiziologie, se aplică și în imunologie. Tulburările mai sus menționate apar mai precoce la animalele mai vicioase ca temperament, comparativ cu cele mai lente, la care apar mai tardiv.

292. L. MIRZA, P. ATHANASIU-STROESCU, AL. PETRESCU, AL. BRONITKI
Studiul imunogenezei antigripale la șobolanii albi cu diferite tipuri de sistem nervos, efectuat cu ajutorul reacției de hemaglutinoinhibiție și a metodei reflexelor condiționate. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 4, 587 și Rev. Sci. Méd. 1959, 2, 61.

S-a studiat reactivitatea animalelor în raport cu tipul de sistem nervos. O serie de animale cărora li s-a elaborat reflexe condiționate motorii alimentare, au fost inoculate fie cu vaccin antigripal, fie cu virus

- 239 -

gripal. Inocularea de vaccin sau de virus activ produce o accentuare a procesului de inhibiție, mai intensă și mai persistentă la animalele de tip flegmatic, mai discretă și de scurtă durată la animalele de tip coleric. Anticorpii hemaglutinoinhibanți, după vaccinare, nu apar la animalele de tip flegmatic și sînt prezenți, dar în valori mici, la cele de tip coleric. După inocularea cu virus activ, titrul este ceva mai crescut, dar se păstrează aceleași raporturi între colerici și flegmatici. Inoculările de rapel făcute după 11 săptămîni denotă ștergerea acestor diferențe între diferitele tipuri de sistem nervos.

293. D. SARATEANU, B. FUHRER Studiu asupra imunității antigripale la animalele imunizate în prealabil antivaccinal. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 2, 207 și Rev. Sci. Méd. 1958, 2, 125.

S-a studiat evoluția titrului anticorpilor antigripali și antivaccinali la animalele în prealabil imunizate antivaccinal și ulterior vaccinate cu virus gripal, stabilind că titrul anticorpilor antigripali este mult mai mare decît la animalele imunizate numai antigripal, creșterea anticorpilor antivaccinali fiind moderată.

Inocularea de lichide alantoidiene normale la animalele imunizate sau neimunizate antivaccinal nu produce o creștere a anticorpilor antigripali peste cîrre care se găsesc de obicei la iepurii normali. Aceleași rezultate au fost obținute pentru anticorpii antivaccinali. Metoda poate fi întrebuințată pentru prepararea de seruri antigripale hiperimune.

294. D. SARATEANU, N. DRAGANESCU Studiul comparativ al unor metode serologice folosite în diagnosticul infecției gripale. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 3, 369.

Se studiază rezultatele obținute în diagnosticul

- 236 -

S-au corectat proprietățile biologice ale tulpinilor de virus gripal izolate în R.P.R. în 1956, comparativ cu cele găsite în anii anteriori, constatându-se că din punct de vedere al adaptabilității, morbidității provocate, al virulenței, al puterii HA și al leziunilor histopatologice provocate, tulpinile izolate în 1956 se apropie de cele izolate în perioade neepidemice și diferă de tulpinile izolate în perioada epidemică, prin scăderea proprietăților biologice cercetate.

Dinamica anticorpilor serici HAI pune în evidență creșterea lor pentru tipul A, corespunzând tipului A al tulpinilor izolate pe teren, ceea ce arată că imunizarea populației se face mai ales față de tulpinile predominente.

Anticorpul A' prezintă indici foarte scăzuți, traducând dispariția fracțiunii A' din complexul antigenic al tulpinilor izolate anterior. Indicele imunitar față de virusul B prezintă o ascensiune marcată, mai evidentă decât în 1955, în deosebi pentru orașele din nord-estul țării, apropiate de regiunile din URSS, în care s-au semnalat epidemii de tip B.

289. A.DEREVICI, D.SARATEANU, AL.PETRESCU, AL.BRONIKI.

Cercetări de laborator în epidemia de gripă din 1957 în R.P.R. Stud. cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 5, 507.

În cursul epidemiei estivale de gripă, s-au izolat pe ouă embrionate o serie de tulpini care se dovedesc a aparține tipului A, având fracțiuni antigenice comune cu tulpinile izolate în R.P.R. în epidemia 1953-1954, precum și cu tulpina A/Asia/1957. Din aceste cercetări reiese lipsa unei bune adaptări pe șoareci a tulpinilor izolate fiind necesară trecerea produselor de pe șoareci, pe ouă embrionate, pentru a stabili existența virusului.

Cercetări serologice la bolnavi în faza a uită a bolii și în convalescență pun în evidență anticorpi se-

- 237 -

rici HAI predominenți pentru tulpina A/PR 8 standard și creșterea dinamică a acestora față de tulpina A/Asia/1957.

Leucogramele executate la aceiași bolnavi în faza acută, arată un număr mai mic de globule albe (media 5069 elemente pe mmc), decât în convalescență (media 6957 elemente pe mmc), iar în formulă o creștere a limfomonocitelor de 22-44%.

290. G.MARINESCU Sur le méningo-encéphalite d'origine gripale. (Recherches anatomo-cliniques et expérimentales). Al III-lea Congr.biol.clin., Bruxelles, 18-20 iulie 1957.

Studiu anatomo-patologic al sistemului nervos central provenit de la 25 de sugari și copii mici, care au avut manifestări nervoase, decedați în cursul diferitelor forme de gripă și 232 animale (șoareci și șobolani, de diferite vârste), inoculate cu un virus gripal pneumotrop sau cu același virus asociat cu unele bacterii patogene (haemophilus influenzae, pneumococ și stafilococ), pe cale intranasală ori intracerebrală, în diverse diluții.

Leziunile hemoragice și degenerative au fost observate adesea în formele toxice ale gripei, la șoricel și șoareci inoculați cu doze mari de virus gripal, pe cind reacțiile inflamatorii (infiltrații perivasculare, glioză) au fost observate în formele pur nervoase, în formele asociate leziunilor pulmonare și la șoarecii inoculați cu virusul gripal asociat bacteriilor; un proces de edem perivasculare și pericelular a fost observat în special la șoricel.

Mecanismul patogen al manifestărilor nervoase în marea majoritate a cazurilor de gripă la sugari și copii mici trebuie explicată prin acțiunea directă (toxică) a virusului gripal pe endoteliul capilar mai întâi și apoi pe celula nervoasă; anorexia consecutivă tulburărilor vasculare contribuie în mod secundar la apariția seme-

- 234 -

gripală, deși la aceștia nu s-a putut izola virusul gripal.

Este probabil ca virusul din spălăturile nazofaringiene să se afle mascat în perioade neepidemice sau că intervine fenomenul de interferență reciprocă.

285. A.DEREVICI, AL.BRONITKI Aplicarea unei metode citologice de diagnostic rapid al gripei în epidemia estivală din 1957 în R.P.R. Comun.prezentată la șed.Inst.Inframicrobiologie al Acad.R.P.R., 18 iulie 1957.

S-a aplicat metoda citologică Cateigne în lichidul spălăturilor traheale al șoarecilor inoculați cu produse provenite de la persoane suspecte de gripă.

Aspectele citologice specifice infecției gripale, găsite în celulele tractului respirator al șoarecelui, în decurs de 46-72 ore de la infectare, fac ca această metodă simplă și rapidă să poată fi extinsă în laboratoarele de specialitate, pentru a ușura precizarea rapidă a diagnosticului de gripă.

286. A.DEREVICI, AL.PETRESCU, AL.BRONITKI, D.SARATEANU, N. DRAGANESCU Studiul comparativ al dinamice anticorpilor antigripali serici, precum și al tulpinilor gripale din R.P.R. în anii 1954 - 1955 Stud.cerc.inframicrobiol.microbiol., parazitol., 1957, 2, 1, 39.

S-a cercetat trimestrial - prin sondaje - titrul anticorpilor serici HAI. Din comparația valorilor medii reiese că curbele anticorpilor A descrise în 1954-1955, prezintă o disjuncție, curbele anticorpilor A' sunt paralele în cei doi ani de cercetare, iar curbele anticorpilor B, paralele la început, prezintă o tendință vădită de creștere în ultimul trimestru 1955, mai ales în orașele apropiate de URSS, unde s-a semnalat o epidemie de gripă de tip B.

- 235 -

S-au cercetat totodată comparativ tulpinile izolate în acești doi ani și s-a stabilit că nu există deosebire între ele în ce privește adaptabilitatea și virulența pentru șoarece; incidența de izolare din produse patologice însă e mai mare la lotul de tulpini izolate în 1955. Tulpinile izolate aparțin tipului A, avind și formațiuni antigenice A', cu excepția unei tulpini de tip A' ce prezenta proprietăți predominant neurotrope.

287. A.DEREVICI, AL.PETRESCU, AL.BRONITKI Variațiabilitatea în natură a tulpinilor de virus gripal urmăriți în R.P.R. între anii 1953 și 1955. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 173.

Se studiază tulpinile de virus gripal izolate în R.P.R. în anii 1953, 1954, 1955, comparativ între ele și cu tulpinile standard A PR8, A'/PM 1 și B/Lee.

Se conchide că tulpinile prezintă o structură antigenică complexă, aparținind cu predominanță tipului A avind însă și fracțiuni A' și B, mai accentuate în lotul tulpinilor izolate în 1954. Proprietățile biologice (adaptabilitate la șoarece, virulența, intervalul în care provoacă moartea animalelor) sînt mai evidente la tulpinile izolate în perioada epidemică comparativ cu cele izolate în perioada interepidemică.

Totodată, s-a cercetat dinamic (trimestrial) titrul anticorpilor serici HAI, constatîndu-se că titrul acestor anticorpi, traducînd indicele imunitar antigripal al populației, se modifică în raport cu variația structurii antigenice a tulpinilor izolate.

288. A.DEREVICI, AL.PETRESCU, AL.BRONITKI, D.SARATEANU. Caracteristicile biologice ale tulpinilor de virus gripal izolate în 1956 în R.P.R. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 2, 349.

- 232 -

ridicate la tulpina întreținută pe cale intracerebrală față de tulpina întreținută pe cale pulmonară.

Leziunile anatomopatologice determinate de tulpina studiată, inoculată pe cale intracerebrală și pulmonară, exprimă prezența aceluiași agent patogen, care determină leziuni de gripă cu caractere asemănătoare, în care elementul vascular predomină. În ceea ce privește efectul toxic al tulpinei, ea a determinat manifestări clinice (convulsii) și manifestări anatomopatologice caracterizate prin hiperemia organelor interne.

282. N.CAJAL, N.MANOLIU, N.DRAGANESCU Evoluția gripei experimentale la șoarecele tratat cu Largactil.
Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.
1957, 2, 4, 503.

Administrat în infecția gripală experimentală a șoarecelui, Largactilul prelungeste perioada de incubatie a maladiei și reduce în slabă măsură procentul mortalității.

283. A.DEREVICI Profilaxia antigripală prenatală în R.P.R. executată cu un vaccin autohton. Comun.prezentată la Inst.Inframicrobiologie al Acad.R.P.R., 9 sept.1957.

Pentru determinarea perioadei optime de vaccinare a gravidelor în vederea protecției noilor născuți față de infecția gripală, se cercetează anticorpii HAI antigripali la un număr de 57 gravide în ultimele 2-3 luni de sarcină, vaccinate cu un ovovaccin antigripal autohton. Se constată o creștere de aproximativ 9 ori a titrului acestor anticorpi la 2 săptămâni de la vaccinare; la 2 luni de la vaccinare, titrurile încep să scadă, prezentând valori numai de 6 ori mai mari, revenind aproape la titrul inițial după aproximativ 3 1/2 luni. În lotul gravidelor ce primiseră cu aproximativ 2 luni înainte și anatoxina tetanică, se constată valori su-

- 233 -

perioare ale anticorpilor, comparativ cu cele găsite la femeile vaccinate doar antigripal.

În ce privește corelația anticorpilor materni și ai noilor născuți, examinați pe 3 loturi diferite (după intervalul de timp de la vaccinare la naștere), rezultă că pentru fiecare din loturi există un paralelism destul de apropiat între titrurile anticorpilor materni și ai copilului. Rezultă de asemenea că perioada optimă de vaccinare a gravidelor, în raport cu protecția copilului, este de aproximativ 10-45 zile înainte de naștere.

284. A.DEREVICI, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU - Cercetări în problema purtătorilor de virus gripal. Comun.prezentată la șed.Inst.Inframicrobiologie al Acad.R.P.R., 29 aprilie 1957.

În scopul izolării virusului gripal în perioade neepidemice, caracter stabilit clinic în colectivitățile cercetate, s-au executat hemaglutinări cu ajutorul spălăturilor nazofaringiene la două categorii de persoane: fără sau cu manifestări respiratorii.

În prima categorie (fără manifestări), formată din 120 persoane, hemaglutinările au fost negative în spălăturile nazofaringiene examinate direct; același rezultat s-a obținut și în lichidele alantoidiene provenite din ouă inoculate cu aceleași spălături supuse concentrării cu hematii umane (3-5 pasagii).

În al doilea lot de 48 bolnavi (cu manifestări respiratorii), ce făceau parte din diferite colectivități, ce însumau 1.900 persoane, numai 3 au dat hemaglutinări pozitive în spălăturile nazofaringiene.

Inoculările pe ouă embrionate a unora din spălăturile nazofaringiene au dat reacții de hemaglutinare negative.

Anticorpii seriei hemaglutinanti au fost pozitivi la 8 bolnavi ce prezentau manifestări respiratorii; s-a constatat o creștere în dinamică la 7 dintre acești bolnavi (de 3-4 ori), fapt ce permite a stabili etiologia

- 230 -

279. D.TARCHILA, G.MARINESCU Diagnosticul de laborator al formelor grave de gripă la sugar. A III-a Conf. naț.pediatrică, 8-10 feb.1956, 257.

Diagnosticul de laborator al gripei este de mare utilitate la sugar, mai ales în formele grave și în cele atipice. Față de posibilitățile de diagnostic al gripei maligne la celelalte vârste, el prezintă totuși anumite dificultăți datorită modalităților de reacție serologică particulare copilului mic, dificultățile în prelevarea la această vîrstă a produselor patologice (de unde și necesitatea folosirii micrometodelor). Aceste dificultăți pot fi considerate ca învinse și azi se poate cere laboratorului un diagnostic rapid, precoce și fidel.

Diagnosticul de laborator al gripei la sugar, se face pe baza unor elemente specifice și nespecifice. Elementele specifice se adresează fie agentului patogen, fie reacțiilor serologice provocate în organism de pătrunderea virusului.

Prezența agentului patogen poate fi cercetată prin modificările morfologice epiteliale provocate în mucoasa nazofaringiană (rinocitogramă și faringocitogramă), prin incluziile puse în evidență în epiteliu, prin corpusulii elementari fie, în sfîrșit, prin identificarea virusului gripal în diverse produse patologice (spălătură nazofaringiană, materii fecale, sînge, lichid cerebrospinal, urină, fragmente de viscere în cazurile mortale) și inocularea lor la animale sensibile (șoarece, dihor).

Punerea în evidență a anticorpilor specifici se face prin reacțiile de hemaglutinoinhibare, de seroneutralizare (seroprotecție), prin fixarea complementului și prin reacții de precipitare sau floculare.

Elementele nespecifice de diagnostic se adresează leucogramei, V.S.H., aglutinărilor la rece și unor perturbări metabolice apărute în cursul gripei.

- 231 -

Se descriu amănunțit aceste examene sau teste, insistîndu-se în special asupra valorii reacției de hemaglutinoinhibare repetată.

280. M.VOICULESCU, M.RADULESCU, P.MICHEL, I.SAMUEL .
Incidența etiologiei gripei în pneumoniile atipice. Lucrările celei de a 2-a Ses.științ. a I.M.F. București, 1956, 184.

Cercetările efectuate timp de 8 luni în absența epidemiei de gripă, asupra incidenței etiologiei gripei la pneumoniile atipice, au arătat un procent de 29,1% pneumonii gripale identificate cu ajutorul reacției Hirst. Formele clinice erau mijlocii și ușoare. Datele obținute constituie dovada menținerii infecției gripei în perioadele interepidemice.

281. AL.BRONITIKI, AL.PETRESCU, P.PETRESCU, P. ATHANASIU-STROESCU
Isolarea unei tulpini gripei cu caracter predominant neurotrop, dintr-un caz letal la sugar. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1957, 8, 4, 561.

Dintr-un caz de gripă, forma supraacută cu exitus la sugar, s-a izolat o nouă tulpină gripală prin inoculări de trachee și intestin pe cale intracerebrală și intrapulmonară la șoarecele alb. Prezența virusului gripal a fost dovedită inițial prin reacția serologică de hemaglutinoinhibare pozitivă cu serul standard A' a produselor patologice (intestin, trachee), prelevate de la cazul letal. Serurile imune preparate pe șobolan și iepure confirmă caracterul antigenic de tulpină A'.

În decursul pasajilor pe câi diferite (pulmon, creier), tulpina a prezentat proprietăți neurotrope predominente, care se mențin constant în tot timpul experimentației; aceste proprietăți sînt concretizate printr-un număr mai mic de zile de adaptare, printr-o moarte mai rapidă a șoarecilor inoculați, precum și prin reacția Hirst pozitivă mai constantă și în titruri mai

- 226 -

276. G. MARINESCU, D. SARATEANU, B. FUHRER, N. DRAGANESCU, I. SAMUEL, M. IONESCU, V. COJOCARU Aspecte morfofopatologice in gripa experimentală la șoarecele sugar. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 2, 1-2, 77.

Au fost inoculați pe cale intranasală, în diverse diluții de virus gripal tip A tulpina "T", singur sau în asocieri cu diverși germeni bacterieni, un număr de 135 șoareci (sugari și adulți) și 97 șobolani (pui și adulți). S-a urmărit atât evoluția clinică a tabloului morbid, cât și leziunile determinate de infecția gripală experimentală.

Virusul gripal a determinat la sugarii de șoarece o boală mult mai severă decât la șoarecii adulți, dând o îmbolnăvire mai rapidă și o mortalitate mai ridicată. Inocularea virusului gripal cu alt germe, în special cu coccobacilul lui Pfeiffer, agravează și mai mult tabloul clinic. În numeroase cazuri, germeii depășesc bariera nazofaringo-pulmonară, determinând septicemii. La puii de șobolan, infecția gripală este frustă ori inaparentă, la șobolani aproape întotdeauna inaparentă.

Leziunile histopatologice determinate de infecția gripală sînt variate, generalizate și destul de însemnate, sugarii de șoarece neputînd limita infecția la poarta de intrare. Leziunile aparatului respirator, ca și cele vasculare (oasplărită hemoragică) sînt foarte accentuate, dar nu pot explica în întregime alterările intense parenchimatose generalizate. În afară de un tropism al virusului gripal pentru epiteliul aparatului respirator, ori de acțiunea toxică a virusului gripal pătura în circulație (viremie) față de endoteliul vascular, sînt de presupus (poate printr-o toxină) și alte afinități pentru parenchimele nervos, hepatic, renal, cardiac și pancreatic. Credem că aceste cercetări aruncă o lumină asupra fiziopatologiei și terapiei formelor severe de gripă la sugari în clinica umană.

- 229 -

277. L. MIRZA Reactivitatea cortică în procesele de imunitate antigripală. Comunicare prezentată la Soc. St. Med. București, 19 oct. 1956.

S-a urmărit unul din multiplele aspecte ale proceselor de imunogenereză și anume reactivitatea scoarței cerebrale în cursul imunității antigripale. Experiența a fost făcută pe un lot de 30 șobolani. Reactivitatea cortică a fost studiată cu ajutorul reflexelor condiționate. Cînd reflexele au fost bine fixate, s-a trecut la vaccinarea animalelor cu vaccin antigripal. În primele 24-48 ore după vaccinare, în activitatea reflex condiționată a lor se observă o puternică stare de inhibiție supraliminară. Periodic reflexele revin la normal pentru ca puțin timp după aceea să apară iarăși faza de inhibiție, astfel încît activitatea reflex-condiționată a lor capătă un aspect ondulant. Studiindu-se paralel cu aceasta și titrul anticorpilor, se constată că el nu crește în aceeași măsură la toate animalele, existînd un paralelism strict între acest factor și gravitatea tulburărilor activității reflex-condiționate.

278. D. SARATEANU, I. NICOLAE, BIZICOVICI, L. VIRP, COVACI Dinamica anticorpilor serici antigripali la vaccinații din orașul Tr. Mureș. Comunicare prezentată la Soc. St. Med., Tr. Mureș, 8 feb. 1956.

Se expun rezultatele cercetărilor serologice făcute pe 277 vaccinați și 266 martori.

Se notează creșterea anticorpilor antigripali pentru toate tipurile (A, A', B). Creșterea este mai marcată pentru tipul A și mai redusă pentru tipul A' și B. Cel mai crescut titru al anticorpilor se notează la 2 săptămîni de la vaccinare, descăderea lor făcîndu-se la aproximativ 2 luni de la vaccinare.

Deși testarea epidemiologică nu s-a putut face, se conchide că dată fiind inoocuitatea vaccinului, vaccinarea profilactică trebuie recomandată ca metoda cea mai eficientă de combatere a gripei.

- 226 -

Studiul pieselor recoltate de la cazurile umane mortale și de la animalele inoculate cu virus simplu sau în asociere cu bacterii patogene vine să confirme această ipoteză.

Rezultă necesitatea, din punct de vedere practic, a aplicării unei terapii raționale de prevenire a acestor dezechilibre metabolice, care pot apărea în formele grave, mortale, de gripă.

274. G. MARINESCU, D. SARATEANU, B. FUHRER, M. IONESCU Cercetări asupra sensibilității sugarilor de șoarece la virusul gripal. A III-a Conf. naț. pediatrie, 8-10 feb. 1956, 339.

Observațiunile medicale din ultimile valuri epidemice au scos în evidență gravitatea gripei pentru sugar și copilul mic.

S-a urmărit evoluția gripei la sugarii de șoarece alb, prin comparație cu adulții. Un lot de 93 animale a fost împărțit în 3 grupe: o grupă inoculată cu virus gripal, alta cu virus gripal în asociere cu o suspensie bacteriană și alta martoră - numai cu germeni bacterieni. Rezultatele, după 7 zile de la inoculare, demonstrează în special:

- extrema nocivitate a virusului gripal pentru șoarecii sugari; din șoarecii inoculați cu virus gripal în titru de 1/18.000, nu s-a observat nici un caz mortal, în timp ce mortalitatea pentru sugari este de 80%. Semnele de boală apar la sugari înainte și sînt mai grave decît la adulți;
 - asocierea cu haemophilus influenzae mărește procentul mortalității, atît la șoarecii adulți, cît și la sugari; la diluția de 1/6000 mor toți adulții și sugarii, iar la cea de 18.000 mor 60% din adulți și toți sugarii;
 - hemoculturile sînt frecvent pozitive, mai ales la sugar.
- Din aceste experiențe, reies date analoage celor

- 227 -

din clinica umană, care demonstrează sensibilitatea crescută a sugarului de șoarece, manifestată prin morbiditatea și mortalitatea ridicată la șoarecii noi năcuți față de virusul gripal singur sau asociat cu alți germeni (în special cu haemophilus influenzae).

275. G. MARINESCU, D. SARATEANU, B. FUHRER, N. DRAGANESCU Modificări ganglionare în formele severe de gripă la sugari. A III-a Conf. naț. pediatrie, București, 8-10 feb. 1956, 343.

S-au studiat ganglionii prelevați din regiunea traheo-bronșică, de la nivelul hilului plămînului, ganglionii cervicali și mezenterici de la copiii sucombați cu forme grave de gripă și de la șoarecii inoculați cu virus gripal simplu ori în asociere cu haemophilus influenzae, pneumococ sau stafilococ.

Cele mai variate și intense modificări se înregistrează în ganglionii traheo-bronșici și ai hilului.

În gripa toxică și la șoarecii inoculați numai cu virus gripal se observă stază și hemoragii în sinusuri; în gripa cu laringită sau cu pneumopatie, ca și la șoarecele inoculat cu virus asociat cu bacterii, se văd în plus infiltrații leucocitare, tumefacție a celulelor endoteliale, turtire a foliculilor și centrilor germinativi, reacție reticulară; în gripa nervoasă, în convalescența celei pulmonare și la șobolanul inoculat - hemoragii neînsemnate, stază moderată, hiperplazie limfoidă, mitoze frecvente. Ganglionii cervicali și mezenterici reacționează mai mult în gripa toxică sau în cea cu enantem și cu reacție amigdaliană puternică.

În gripă, tabloul histologic al adenopatiilor este dominat de congestie și ușoară hiperplazie reticulo-endoteliale.

Modificările ganglionare trebuie legate de acțiunea virusului și a bacteriilor de însoțire. Nu se poate stabili cu certitudine dacă virusul gripal se multiplică în ganglionii.

- 224 -

Intrucît s-a lucrat cu o tulpină de virus gripal adaptată la plămîni de șoarece, cercetările noastre nu exclud posibilitatea apariției în timp și a tulpinilor de virus gripal strict neurotrope.

271. G. MARINESCU, D. SARATEANU, B. FUHRER, N. DRAGANESCU Incercări de reproducere a pneumoniei interstițiale gripale. Date preliminare. A III-a Conf. nat. pediatrie, București, 8-10 feb. 1956, 318.

Un lot de 232 animale de două vîrste (sugari și adulți) și de 2 specii diferite (șoareci și șobolani) a fost inoculat cu două diluții diferite de virus gripal singur sau în asociere cu unul din germeii bacterieni mai des observați în cursul gripei umane (*haemophilus influenzae*, *stafilococ*, *pneumococ*), pe cale nazală sau intracerebrală.

Examenul histopatologic al plămînilor a surprins în anumite condiții existența unor pneumonii interstițiale: infiltrate limfocitare masive cu sediul peribronhovascular, întinzîndu-se pe alocuri pînă la pleură și îngroșînd septul interalveolar pînă la 10-20 ori mărimea normală; concomitent se mai observă adesea un proces moderat de stază în capilare, hipertrofia nodurilor limfoide peribronșici și mai rar o alveolită cataraală.

Apariția infiltratelor interstițiale, similare celor umane, a putut fi pusă în legătură cu o serie de factori: agent patogen, cantitatea de virus, perioada de acțiune a virusului, gradul de reactivitate a animalului, vîrsta animalelor și calea de inoculare.

Pe materialul studiat, pneumonia interstițială a fost mai frecventă și mai netă la șoarece, la inoculări pe cale nazală de virus gripal fără bacterii, în diluție mare.

- 225 -

272. G. MARINESCU, V. CIUREZU, D. SARATEANU, B. FUHRER, I. SAMUEL, N. DRAGANESCU Leziuni cardiace în cursul gripei la copii. A III-a Conf. nat. pediatrie, București, 8-10 feb. 1956, 324.

Lezarea inimii constituie o eventualitate de temut în cursul gripei. Patogenia leziunilor cardiace în gripă nu este pe deplin lămurită. Se arată, pe scurt, factorii posibili a condiționa aceste procese miocardice.

S-au urmărit manifestările inimii la 18 copii și la 42 animale (șoareci, șobolani adulți sau sugari), inoculate cu virus gripal simplu sau în asociere cu floră bacteriană banală.

Natura leziunilor cardiace pare să fie în funcție atât de acțiunea directă a virusului gripal și a produselor sale toxice asupra fibrei musculare, dar mai ales în funcție de intensitatea leziunilor vasculare (coronarită) și a celor nervoase care le pot condiționa, ca și de gradul leziunilor infiltrative pulmonare avînd drept consecință o insuficiență cardio-pulmonară.

Tabloul histopatologic cardiac mai poate varia cu forma clinică de boală, cu modalitatea de reacțiune a organismului ori cu gradul său de sensibilitate la acțiunea virusului gripal, ca și, bine înțeles, cu virulența inframicrobului gripal asociat sau neasociat cu bacterii patogene.

273. G. MARINESCU, D. SARATEANU, B. FUHRER, V. COJOCARU Leziuni hepatopancreatorenale în cursul gripei maligne. A III-a Conf. nat. pediatrie, București, 8-10 feb. 1956, 331.

Sindromul toxic din formele maligne de gripă pare să fie datorit nu numai "toxicității" antigenului gripal, cu acțiune nefastă asupra sistemului nervos, ci și substanțelor rezultate din dezechilibrarea funcțiilor metabolice a cel puțin 3 organe: ficat, pancreas, rinichi.

- 222 -

Se propune pentru diagnosticul gripei o reacție de precipitare, folosind ca antigen un extras apos de pulmon de șoarece infectat, în prealabil, pulverizat după tratare cu alcool. Comparând cu rezultatele obținute cu reacția de hemaglutinoinhibare, se obține un procent de 70% rezultate negative cu serurile ce au dat HAI negativă și un procent de 85% de reacții de precipitare pozitivă, cu serurile ce au prezentat hemaglutinoinhibare pozitivă. Rezultă un paralelism destul de apropiat între aceste două tipuri de reacții serologice.

268. A.DEREVICI, A.FRADIS, AL.BRONITKI, M.GRUIA Cercetarea activității nervoase superioare la om în cursul vaccinării antigripale. Lucrările celei de a 2-a Ses.științ. a I.M.F. București 1956, 90 și Cong. Nat.șt.med., București 1957, Secț.neurol. și Endocrinol., 31.

Metoda Ivanov-Smolenski pentru studiul modificărilor activității nervoase a fost utilizată pe un număr de copii vaccinați subcutan antigripal - pulmon șoarece - și martori, care au primit în loc de vaccin proteina similară de pulmon de șoarece.

Se constată modificări ale stabilității reflexelor condiționate motorii, creșterea perioadei de latență, creșterea intensității reflexului condiționat și desinhibiția diferențierii după o salivă.

Diferențele față de martorii care au primit aceeași proteină normală sînt numai cantitative; anticorpii hemaglutinoinhibanți sînt crescuți numai la vaccinați.

269. A.DEREVICI, D.SARATEANU, AL.PETRESCU, AL.BRONITKI, M.GRUIA, N.DRAGANESCU Cercetări în problema gripei în R.P.R. între anii 1950 - 1954. A III-a Conf.nat.pediatric, București, 8-10 feb. 1956, 334.

Între anii 1950 și 1953 se izolează în țară viru-

- 223 -

sul gripal A, urmat în anii următori de variante care prezintă în complexul antigenic și fracțiunea A₁. Tulpinile de virus gripal izolate între 1953-1954, deși prezintă aceleași fracțiuni antigenice, se comportă serologic diferit. Procesul variabilității se constată atât la tulpinile izolate la începutul, cât și la sfîșitul anului 1954.

Cercetările serologice cu serurile umane recoltate trimestrial din diferite orașe din țară, relevă corelația dintre anticorpii HAI existenți și virusul gripal care a determinat o epidemie sau persistă sporadic.

270. G.MARINESCU, D.SARATEANU, N.DRAGANESCU, B.FUHRER, L.STERESCU Modificări ale sistemului nervos în cursul gripei. Aspecte morfo-fiziopatologice. (notă preliminară). A III-a Conf.nat.pediatric, București, 8-10 feb.1956, 303.

În vederea urmăririi mecanismului leziunilor nervoase din gripă, s-a studiat sistemul nervos central la 25 copii sucombați cu diverse forme de gripă (toxică, nervoasă, crup gripal, pneumopatii etc.) și 22 animale (șoareci și șobolani, adulți sau sugari) inoculate intranasal sau intracerebral cu diverse diluții de virus gripal A, singur sau în asociere cu germeni bacterieni - (haemophilus influenzae, stafilococ sau pneumococ). Se descriu pe larg aspectele leziunilor întîlnite, alterațiunile edematoase și hemoragice fiind cel mai des întîlnite.

Sinteza datelor histopatologice cerebrale la om și animalele inoculate arată că manifestările nervoase observate clinic în gripă nu apar datorită unui virus adaptat la creier, ci unui obișnuit, pneumotrop, cu acțiune toxică nervoasă. Virusul și produsele sale toxice pare că acționează asupra celulelor nervoase prin intermediul vaselor. Este posibil ca acțiunea vasculară a virusului pneumotrop să fie mai mică decît cea specifică (nervosă) în formele cerebrale.

- 220 -

matose ale ficatului și rinichiului, iar uneori și în miocard. Alterările celulare sînt datorite toxinelor și hipoxinei; acțiunea directă a virusului asupra celulelor parenchimatoase nu este încă demonstrată.

Leziunile alterative din ficat și rinichi contribuie la starea atoxică pe care o prezintă acești copii, iar cele din miocard la agravarea tulburărilor circulatorii.

264. A.DEREVICI, D.SARATEANU, AL.PETRESCU, N.DRAGANESCU, AL. BRONITKI Date noi asupra variabilității naturale a virusului gripal urmărit în R.P.R. în 1954. St.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 2, 1-2, 65.

Se studiază tulpini de virus gripal izolat în 1954, perioadă postepidemică îndepărtată, comparativ cu cele izolate în 1953 (perioadă preepidemică, epidemică și postepidemică imediată) și se constată că tulpinile izolate în 1953 necesită un număr mai mic de treceri pînă la adaptare (2,9) decît cele izolate în 1954 (12,2), media intervalului în care survine moartea animalului e de 5,5 zile la tulpinile anului 1953 și de 9 zile pentru tulpinile anului 1954; de asemenea, tulpinile din 1953 se adaptează într-un procent de 86,66%, pe cînd cele din 1954 doar într-un procent de 26,3%.

Tulpinile izolate în 1953 provocau hepatizări masive pulmonare și HA înalte, iar cele izolate în 1954, hepatizări parțiale și titruri joase HA în pulmon.

S-a cercetat de asemenea macroorganismul, prin determinarea trimestrială a dinamicii anticorpilor serici HA1.

Se conchide că proprietățile biologice net scăzute ale tulpinii izolate în perioada postepidemică tardivă, coincid cu o creștere a indicelui serologic uman în ce privește fracțiunea antigenică A, predominantă în tulpinile izolate.

- 221 -

265. A.DEREVICI Un aparat sterilizabil care permite prepararea rapidă în circuit închis a unui ovovaccin antigripal. Comunicările Acad.R.P.R. 1956, 6, 5, 723.

Se prezintă un aparat sterilizabil, cu ajutorul căruia se poate prepara vaccinul antigripal în circuit închis.

Metoda de preparare se bazează pe principiul formulat de Haare și McClelland prin adsorbția și eluția virusului pe propriile hematii.

Virusul se reia în volum redus de ser fiziologic și se formulează 0,25°/oo. Elementul nou al aparatului este realizarea manoperele în circuit închis, ceea ce asigură maximum de sterilitate, înlăturîndu-se centri-fugările.

266. A.DEREVICI Problema profilaxiei specifice antigripale.

A III-a Conf.nat.pediatrie, București, 8-10 feb. 1956, și Probleme de inframicrobiologie, 1956, Ed. Med., 149.

În selecționarea tulpinilor de virus gripal, care se folosesc la prepararea vaccinului, se țin seama de proprietățile antigenice și imunizante ale diferitelor tulpini izolate din populația din R.P.R.

În ce privește calea de administrare a vaccinului, s-a trecut în URSS și R.P.R. de la inoculările pe cale subcutană, folosită și azi în numeroase țări, la inoculările pe cale intranasală. Această cale de administrare este preferabilă, dat fiind că reprezintă calea naturală de infectare; asocierea unor excitanți specifici mărește efectul vaccinării.

Vaccinul antigripal determină o evidentă scădere a morbidității: indice de protecție aproximativ = 3,5.

267. A.DEREVICI, N.DRAGANESCU Date asupra aplicării unei reacții de precipitare în diagnosticul gripei în comparație cu reacția de hemaglutinoinhibare. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1956, 2, 3-4, 321.

- 218 -

Înainte de vaccinare, nu s-au pus în evidență incluzii în epiteliul faringian al sugarilor. După vaccinare însă, cercetarea epiteliului faringian a arătat prezența de incluzii citoplasmice. Ele au apărut după 4-6 zile de la administrarea vaccinului și au persistat între 5 și 9 zile din momentul apariției. Reacția Feulgen a fost pozitivă numai la incluziile din prima zi de apariție. Colorația Bauer a fost constant negativă.

Se conchide asupra naturii virotice a incluziilor faringiene gripale.

262. P.ATHANASIU-STROESCU, M.GRUIA, AL.PETRESCU, AL.BRONITKI
Cercetări asupra neurotropismului unor tulpini de virus gripal. St.cerc.inframicrobiol., microbiol. parazitol. 1956, 2, 3-4, 339.
Lucrările congr.nat.St.med., Secț.neurol., endocrinol. București, 1957, p.25.

Se studiază neurotropismul a trei tulpini de virus gripal de tip A (PR 8), izolate în R.P.R. Se constată că virusul, patogen pentru șoarecele alb, în urma inoculării pe cale intranasală se găsește și în creierul animalelor la moartea acestora. Făcând treceri în serie de la creier la creier, virusul gripal își mărește puterea patogenă pentru sistemul nervos, determinând constant moartea animalelor. Se obțin astfel două variante de virus gripal: una adaptată în special la aparatul respirator și slab patogenă pentru sistemul nervos central și alta adaptată în special la sistemul nervos central și mai puțin patogenă pentru cel respirator. În ambele cazuri, indiferent de calea de inoculare, virusul se găsește, la moartea animalelor, în plămâni și creier. În plămâni, produce leziuni de alveolită hemoragică, edemul septurilor alveolare, congestii și tromboze vasculare, infiltrație limfocitară redusă. În creier se observă o congestie a meningelor și a vaselor cerebrale, turgescență cerebrală, clasmotodendroză, hemoragii capilare. Si într-un caz și în celălalt se ob-

- 219 -

servă caracterul alergic al leziunilor.

Se conchide că virusul gripal are în mod obișnuit proprietatea de a fi și neurotrop, această calitate a sa devenind mai accentuată dacă trecerile sînt efectuate numai pe calea cerebrală, cu substanță nervoasă.

263. S.CARNARU, R.GANE-GHIA, G.MAFINESCU Aspectele morfopatologice ale formelor grave de gripa la sugar și copilul mic. A III-a Conf.nat.pediatrică, București, 8-10 febr.1956, 246.

Modificările circulatorii, prezente pretutindeni în formele severe de gripă (hiperemie, hemoragii) sînt deosebit de accentuate în creier, plămîni și inimă; ele sînt explicate prin tulburările funcțiilor nucleilor diencefalici și prin alterarea directă a peretelui capilar de către virusul gripal sau de către produsele toxice ale virusului, ale florei microbiene asociate și cele rezultate din distrugerea tisulară.

Tulburările circulatorii sînt responsabile de unele manifestări foarte grave în cursul gripei, cum ar fi edemul cerebral, care apare constant în cazurile letale și edemul pulmonar, care reprezintă uneori cauza morții la acești sugari; staza sanguină contribuie de asemenea la anoxia de care suferă organismele afectate.

Infiltrația limfopoliplastică și histiocitară este un alt element constant întîlnit; ea este totdeauna prezentă în plămîni, mai rar în ficat și foarte rar în meninge și substanța cerebrală. Acest tip de infiltrație inflamatorie pare să reprezinte modul particular de răspuns al organismului la agresiunea virusului.

Infiltrația celulară din plămîn contribuie la tulburarea schimburilor gazoase la acest nivel, iar prin cronicizarea ei poate să ducă la scleroză difuză a țesutului pulmonar.

Leziunile de ordin degenerativ sînt de asemenea constatate, dar de intensitate variabilă. Ele apar mai accentuate în celulele nervoase și în celulele parenchi-

- 216 -

rimentatיה cu virusurile gripale.

259. A.DEREVICI, D.SARATEANU, AL.BRONITKI, AL.PETRESCU, N.DRAGANESCU, C.SATMARI, J.PETRUSCA, A.STANCU, A.TIMERMAN, M.PIRONGOF - Dinamica anticorpilor

serici anti-gripali la copii și adulți vaccinați cu vaccin autohton. Rolul excitantilor nespecifici. St.oerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol. 1955, 6 3-4, 429.

Se cercetează valoarea iminogenă a unui vaccin autohton formulat 5%, preparat pe pulmon de șoarece, cu o tulpină de tip A izolată în R.P.R. în perioada pre-epidemică din 1953, și în același timp influența excitantilor nespecifici asupra imunogenezei.

Se constată la vaccinați o creștere marcată a anticorpilor serici HAI omologi tulpinei din vaccin și mai puțin evidentă față de alte tulpini. De asemenea, anticorpii cresc și la martorii care au primit proteină normală, fapt ce poate fi interpretat ca un răspuns vestigial provocat de excitanții nespecifici la persoane imunizate parțial într-o perioadă postepidemică gripală. La martorii care nu au primit nici un fel de inoculare, nu se constată creșterea anticorpilor.

Datele citate coincid cu rezultatele experimentale obținute pe șoareci și șobolani.

Se recomandă asocierea unui excitant nespecific vaccinării antigripale.

260. U.MARINESCU, D.SARATEANU, G.CURTEANU Cercetări asupra răspindirii gripei la copii. Pediatria, 1955, 2, 27.

Studiu serologic și inframicrobiologic, legat de epidemiologia gripei în diverse colectivități de copii, prin comparație cu adulții din acel moment epidemic - (1952-1953).

S-au efectuat 428 reacții Hirst la 388 de persoane (bolnave, suspecte, contacte ori sănătoase).

- 217 -

S-a urmărit apariția anticorpilor hemaglutinoinhibanți, hemaglutinanți la rece, flora bacteriană etc.

Rezultatele acestor investigații pun în evidență prezența virusului gripal A, cu unele proprietăți antigenice legate și de A', în procente de 26% la copii bolnavi.

Pe grupe de vîrste, s-a observat o deplasare a morbidității și mortalității către vîrstele mici: sugarii au o proporție de reacții pozitive (pentru virusul gripal cercetat în epărlătura nasofaringiană) de 36,1%, copiii mici între 15,1% - 27,5%, pe cînd copiii mari și adulții dau proporții variabile, însă mult mai mici (între 0 și 11,8%).

Datele epidemiologice legate de odatărea virusului gripal în rinofaringe și a anticorpilor hemaglutinoinhibanți, arată că circumscripțiile cele mai aglomerate au fost prinse cele dinții, întrucît în momentul cercetărilor noastre morbiditatea și mortalitatea în populația infantilă erau în continuă coborîre, numărul copiilor purtători de virus gripal în rinofaringe era scăzut și crescut numărul oelor cu titru ridicat de anticorpi hemaglutinoinhibanți; invers, epidemia avînd timp suficient să se întindă și în circumscripțiile sanitare mai puțin populate, s-a putut găsi cea mai mare morbiditate cu cel mai mare număr de copii cu virus gripal prezent în rinofaringe în aceste circumscripții.

261. D.TARCHILA, N.DRAGANESCU Cercetări asupra naturii virulente a unor incluzii prezente în cureul infecției gripale. Comunicare prezentată la Ses. șt. Inst.Inframicrobiologie al Acad.R.P.R., 20 dec. 1955.

Continuînd cercetările asupra incluziilor din epiteliul faringian, puse în evidență anterior într-o epidemie de gripă la sugari de către unul din autori, s-a urmărit un lot de 18 sugari vaccinați antigripal. S-a folosit un vaccin viu atenuat, preparat din pulmonii de șoarece. Cafta de administrare a fost cea intranasală.

- 214 -

256. A.DEREVICI, D.SARATEANU, AL.PETRESCU, N.DRAGANESCU, AL.
BRONITKI, M.ISRAEL - Corelații antigenice
între tulpinile de virus gripal izolate în R.P.R
în 1953 și 1954. St.cerc.inframicrobiol., micro-
biol., parazitol. 1955, 6, 1-2, 17.
- Se cercetează corelațiile antigenice, prin hemag-
lutino-inhibiții încrucișate, între tulpinile de virus
gripal izolate pe șoareci în perioada preepidemică, epi-
demică și postepidemică imediată din anul 1953-1954 în
R.P.R.
- Se constată că tulpinile, relativ omogene între
ele, aparțin tipului A, având și fracțiuni antigenice
A' în procent mai mare în tulpinile izolate în 1954,
care conțin de asemenea și fracțiuni reduse antigenice
de tip B.
- După clasificarea Van der Veen, tulpinile izo-
late aparțin fazei "Q", cu excepția unei tulpini ce se
află în faza "P".
- Serurile imune preparate cu tulpinile din 1953 au
o putere slabă de inhibare a tulpinii A PR 8 standard.
- Din datele obținute reiese că există o variabili-
tate naturală în proprietățile antigenice ale tulpini-
lor izolate.
- Studiul variației lității virusului gripal în natură
în raport cu mediul exterior cu care constituie un tot
unitar, va permite o aprofundare a caracterelor sale
biologice importante. A căror cunoaștere este necesară
realizării unei acțiuni de profilaxie și terapie efica-
ce.
257. A.DEREVICI, AL.PETRESCU - Influența exci-
tantelor nespecifice a exteroceptorilor nazali asu-
pra imunității antigripale la șobolani și șoareci
St.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.
1955, 6, 1-2, 25.
- În scopul creșterii efectului vaccinării antigri-
pale aplicată pe cale subcutanată, se pleacă de la prin-
254. A.DEREVICI, AL.PETRESCU - Influența exci-
tantelor nespecifice a exteroceptorilor nazali asu-
pra imunității antigripale la șobolani și șoareci
St.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.
1955, 6, 1-2, 25.
- În scopul creșterii efectului vaccinării antigri-
pale aplicată pe cale subcutanată, se pleacă de la prin-

- 215 -

cipiul "dominantei", stabilit de Uhtomski, întărind fo-
carul dominant provocat de vaccinare, prin asocierea
unei excitații nespecifice slabe a exteroceptorilor na-
zali, realizată cu un astringent ($ZnSO_4$ sol. 0,1%). După
Uhtomski, intervenția unei excitații într-un organism
în care există un focar puternic de excitație, are ca
rezultat întărirea răspunsului corespunzător excitantului
puternic și nu la cel slab.

În experiențele realizate, astringentul a fost
aplicat concomitent cu vaccinarea și la 6 și 13 zile du-
pă vaccinare. S-a lucrat pe șobolani și șoareci. Con-
trolul reacției organismului la șobolani s-a făcut prin
titrarea anticorpilor serici HAI, observându-se creștea-
rea lor de 19 ori la vaccinații cărora li s-a asociat
excitarea receptorilor și numai de 10 ori la animalele
martore. La șoareci, excitantul nespecific aplicat con-
comitent cu vaccinarea, conferă o protecție de 60% față
de 20% cât se observă la martorii ce nu au primit sulfa-
tul de Zn (în experiențe s-a folosit o doză redusă de
vaccin, în scopul unei mai bune diferențieri a resulta-
telor). De asemenea, din experiențe reiese caracterul
fasic al evoluției rezistenței animalelor vaccinate an-
tigripal.

258. N.CAJAL, N.CEPLERANU Acțiunea lichidelor embrionare de
găină asupra virusului gripal. St.cerc.inframicro-
biol., microbiol., parazitol. 1955, 6, 3-4, 419.

Studiul influenței lichidelor embrionare de pasă-
re asupra unor tulpini de virus gripal de tip A, a per-
mis punerea în evidență a unei creșteri a virulenței
inframicrobului sub acțiunea lichidului amniotic și a
lantoïdian (în special sub a celui amniotic), apreciată
prin stabilirea LD_{50} după inocularea intranasală la șoa-
re. Cele mai bune rezultate s-au obținut cu lichidele
embrionare provenite de la embrionii în vîrstă de 10-11
zile.

Datele obținute ridică problema folosirii lichi-
delor embrionare de pasăre ca lichide diluante în expe-

- 212 -

ției gripale la copii, scoase din literatura rusă și sovietică.

Se insistă în special asupra formelor clinice cu gravitatea deosebită la copilul mic.

253. M. MINCULESCU, G. VASILIU, N. CAJAL Infecțiile acute ale aparatului respirator cu caracter virotic în prima copilărie. *Pediatria*, 1953, 2, 3.

Sinteză a materialului prezentat la cea de a V-a Sesiune a Consiliului de Pediatrie, cu privire la importanța afecțiunilor acute virotice ale aparatului respirator ca factor de morbiditate infantilă în țara noastră și cu referire la diagnosticul, tratamentul și prevenirea lor. Se insistă asupra infecțiilor gripale ce determină uneori întreaga evoluție clinică și care alteori servesc ca deschizătoare de drumuri unor infecții microbiene secundare.

Se semnalează aspectul clinic polimorf al diferitelor virusuri pulmonare ce nu este întotdeauna datorit tipului de virus, ci modului de reactivitate al organismului.

Rolul acțiunii virusului asupra sistemului nervos este discutat în producerea unor tulburări funcționale și morfologice întinse.

Cît privește terapia acestor infecțiuni, se consideră necesitatea instaurării unei complexe, ce se adresează atât corectării factorilor de mediu, cît și a macro și microorganismului.

254. A. DEREVICI, L. MIRZA, AL. BRONITKI, AL. PETRESCU, D. SĂRĂTEANU Influența virusului gripal asupra activității nervoase reflex-condiționate la șoareci și șobolani. *St. cerc. înramicrobiol., microbiol., parazitol.* 1954, 2, 3-4, 349.

S-au elaborat reflexe condiționate motorii alimentare la un lot de șoareci și la un lot de șobolani, după care animalele au fost inoculate cu virus gripal. La 24

- 213 -

ore după inoculare se observă instalarea unui proces de inhibiție supraliminară, manifestată prin prelungirea latenței, inhibiția reflexului condiționat motor, mărirea timpului necesar ingerării hranei și îmbunătățirea aparentă a inhibiției de diferențiere. La șoareci, aceste modificări apar cu mult înaintea simptomelor clinice și se agravează din ce în ce pînă la moartea animalelor. La șobolani, ele sînt ceva mai reduse. A 22-a zi, șobolanii sînt sacrificați, în singele lor se pun în evidență anticorpi hemaglutinoinhibanți; pasagiile efectuate cu pulmonul acestor șobolani determină moartea șoarecilor, fapt ce arată că, deși clinic, nu prezintă nici un simptom după inocularea cu virus gripal, șobolanii fac totuși o maladie inaparentă, decelabilă prin metoda reflexelor condiționate.

255. A. DEREVICI, D. SĂRĂTEANU, AL. BRONITKI, AL. PETRESCU, M. GRUIA Date asupra variabilității naturale a virusului gripal rezultate din studiul unor tulpini identificate în R.P.R. în perioada 1950-1953. *Luările sesiunii Secției de științe medicale a Acad. R.P.R. din 22-24 ianuarie 1954, București, Edit. Acad. R.P.R. 1955. p. 565*

Din studiul tulpinilor de virus gripal izolate în R.P.R. între anii 1950-1953 reiese marea plasticitate a acestui virus. S-a stabilit apartenența la tipul A pentru tulpinile izolate în primii ani și apariția unei fracțiuni antigenice A₁ pentru tulpinile izolate ulterior. Existența unor tulpini în faza "q" a fost de asemenea stabilită. Unele din tulpinile izolate aveau o putere antigenică importantă, determinînd formarea de anticorpi în titruri mari în serul animalelor imunizate cu acele tulpini, precum și o rezistență ridicată la inoculare de probă.

Din experiențele comparative cu vaccin preparat cu virus atenuat cu formol sau cu fitoncite, reiese superioritatea vaccinului formolat.

- 210 -

Autorul analizează gravitatea bolii și măsurile de profilaxie ce trebuiesc luate.

249. A.DEREVICI, G.MARINESCU, D.SARATEANU, M.GRUIA, G.IONA - SESCU Cercetări serologice și experimentale în epidemia de gripă din 1950-1951. Comun.prezentată la Sect. microbiol.,inframicrobiol.,parazitol. și boli infect. a Soc.St.Med., martie 1952.

Se întărește sondajii în vederea diagnosticului serologic al gripei în cursul epidemiei din 1950-1951, care pare să fie cauzată de virusul A tip PR 8.

O tulpină de virus gripal este izolată pe șoareci prin inocularea materialului provenit din trituratul a mai multor organe (trachee, plămâni, splină) de la un caz letal de laringită pseudomembranoasă. Virusul s-a arătat destul de patogen, obținându-se moartea animalelor, în mod aproape constant, după 4 treceri, între a 3-a și a 6-a zi de la inoculare. Virusul a fost întreținut 11 treceri pe animal.

250. I.IVAN, M.VOICULESCU, N.CAJAL, A.DEREVICI Epidemiologia și profilaxia gripei. Pediatria, 1952, 6, 3.

Se expun caracteristicile epidemiilor de gripă, se enumeră mijloacele de diagnostic de laborator prin metode directe și indirecte, se analizează patogenia gripei și modul de asistență spitalicească și extraspitalicească cel mai adecvat pentru adulți și copii. Se recomandă cele mai eficiente măsuri de profilaxie nespecifice în perioade epidemice, cu deosebire în maternități și creșe.

Din analiza eficienței profilaxiei specifice prin vaccinare, rezultă o scădere a morbidității la vaccinații antigripali. Se relevă în baza datelor din literatura medicală sovietică și românească avantajul imunității pe cale intranasală.

- 211 -

251. G.MARINESCU, D.SARATEANU, A.BALINT, G.CURTEANU, E.MICLOSI, A.CONDREA, GH.BARBULESCU, D.GHITEA Cercetări asupra formelor severe de gripă la sugari. Studiu clinic, inframicrobiologic, epidemiologic și morfologic. Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol., parazitol., 1953, 4, 3-4, 331.

În vederea stabilirii etiopatogeniei unor forme severe de gripă la sugari în cursul unei epidemii din țara noastră, s-a făcut un studiu clinic, inframicrobiologic, epidemiologic și morfopatologic, procesul infecțios fiind astfel privit în raport cu microorganismul și mediul înconjurător.

Din punct de vedere clinic, boala s-a caracterizat printr-o mare letalitate la sugarii sub vârsta de 6 luni, având un tablou toxinfecțios malign, fulgerător (100 cazuri mortale) și neinfluențat de terapia uzuală.

Virologic și epidemiologic s-a pus în evidență un virus gripal cu proprietăți antigenice de tip A/PR8 dar cu proprietăți patogenice particulare.

Virusul a putut fi găsit de 3-4 ori mai frecvent la copii decât la adulți. S-a putut urmări o filiație epidemiologică între sugarii bolnavi ori suocubați și medicul familiar ori diverse colectivități infantile.

Studiul morfopatologic a arătat prezența unor întinse leziuni de ordin vascular, degenerativ și proliferativ, cauzate de virusul gripal și secundar de capilarita hemoragică generalizată, care apare ca un element morfopatologic comun tuturor organelor.

252. G.MARINESCU Particularități ale infecției gripale la copii. Comun. prezentată la I.S.R.S. al Acad. R.P.R., dec. 1953.

Sînt relatate câteva particularități ale infec-

- 206 -

227. A.Derevici, M.Voiculescu, M.Gruia - Proprietățile agentului etiologic al meningitei limfocitare. Stud. cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 2, 155.
228. A.Derevici, M.Gruia - Cercetarea proprietăților antigenice ale virusului meningitei limfocitare benigne. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 2, 161.
229. M.Voiculescu, A.Derevici, I.Benedict, M.Gruia - Meningitele limfocitare benigne. Studiu clinic asupra a 65 cazuri. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 1, 75.
230. A.Derevici - Meningite virotice primitive. Rev.St.Med., 1951, 4, 4, 45.
231. A.Derevici, R.Dinu, M.Gruia - Localizarea virusului meningitei limfocitare benigne în maladia experimentală a cobaiului. Comunicările Acad.R.P.R., 1951, 1, 7, 689.
232. I. A.Derevici, R.Dinu, G.Marinescu, M.Gruia. II. A.Derevici, G.Marinescu, R.Dinu, M.Gruia, D.Sărățeanu, K.Lissievici, M.Ceplănu - Meningite limfocitare benigne. I. Histopatologia bolii experimentale. II. Histopatogeneza în boala experimentală cu tulpinile "Colentina". Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 1-2, 37.
233. M.Voiculescu, M.Gruia, A.Derevici - Aspecte epidemiologice în unele meningite limfocitare benigne. Vectori și căi de pătrundere. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 4, 1-2, 91.
234. I.Samuel - Tulpini de corionmeningită izolate în București în anul 1954-1955. Comunicările Acad.R.P.R., 1956, 6, 5, 733.
235. I.Samuel - Cercetări etiologice în meningitele cu virus. Giorn.Malatt. infett. parassit., 1957, 2.
236. N.Drăgănescu - Studiul unui germene inframicrobian izolat dintr-un caz de meningită multirecurentială benignă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 4, 439; Rev.Sci.Med., 1958, 2, 27.

- 207 -

Encefalite

237. St.Drăgănescu, N.Drăgănescu, M.I.Pollici - Encefalite primitive choreiforme aigue avec inclusions. La Presse Médicale, 1958, 66, 48, 1093.
238. St.Drăgănescu, D.Sărățeanu, N.Drăgănescu - Reacția de fixare a complementului cu virus de căpușă (antigen Praga) în diverse forme de panencefalite. Neurol., psih.neurochir., 1958, 2, 163.
239. St.Drăgănescu, I.Voinescu, N.Drăgănescu - Encefalita psihotică. Izolare de virus. Comun.prezentată la Soc.St.Med., Sec.neurol., București, 24 sept. 1958.
240. St.Drăgănescu, S.Voinescu, Ar.Petrescu, N.Drăgănescu. Proces neoformativ difuz cu aspecte encefalitice. Stud.cercet.neurol., 1958, 4, 375.
241. N.Drăgănescu - Meningoencefalita inframicrobiană aparținând grupului transmis prin artropode. Identifi - carea agentului patogen și studiul leziunilor nervoase produse la șoarecele alb. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 3, 363.
242. N.Drăgănescu - Virological determination of spring-summer tick borne encephalitis in the Rumanian's People Republic. Experimental researches on an isolated strain. Comunicare prezentată la al II-lea Congr.al microbiologilor maghiari, Budapesta 23-26 sept.1959.

Encefalomiocardita

243. N. Cajal, Y.Copelovici, M.Ceplănu - Acțiunea lichidelor amniotice și alantoidiene de pasăre asupra virusului encefalomiocarditei MM. A II-a Ses.științ. I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 91.
244. L.Mirza-Băinet, I.Samuel - Reactivitatea corticală în cazul unei infecții înaparente de tip MM la șobolanii albi. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3-4, 327.

- 204 -

209. R.Portocală, P.Stroescu, N.Cajal - Etude histo-pathologique du système nerveux végétatif dans la rage. Giorn.malatt.infett.parassit., 1957, 2, 225.
210. N.Constantinescu, N.Birzu - Cercetări asupra mecanismului de autosterilizare în turbare. Stud.cerc.ştiinţ.med., Acad.R.P.R., Fil.Iaşi, 1958, 2, 331.
211. N.Constantinescu, N.Birzu - Phénomène d'austérisation et guérison dans la rage expérimentale. Ann.Inst. Pasteur, 1958, 24, 739.
212. S.W.Drăgănescu, A.Petrescu, N.Drăgănescu - Incluzii de tip Babeş-Negri într-un caz de paralizie ascendentă nedeterminată etiologic în clinică. Stud.cerc.neurol., 1958, 2, 2, 161.
213. Acad.St.S.Nicolau, N.Drăgănescu, Cl.Nicolau, N.I.Ionescu - Cercetări asupra unui nou tip de vaccin antirabic obţinut sub acţiunea ionilor de argint. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 3, 315.
214. M.Babeş - Despre începuturile rabiologiei româneşti. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 12, 2, 241.
215. N.Cajal, G.Dănescu-Popescu - Evoluţia turbării experimentale şi imunităţii antirabice sub acţiunea cortizonului. Comun.prezentată la al II-lea Congr.al microbiologilor maghiari, Budapesta 22-26 sept.1959.
216. N.Cajal, G.Dănescu-Popescu - Cercetări asupra imunităţii antirabice la iepurii vaccinaţi cu tulpina "Flury" sub influenţa cortizonului. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 12, 4, 447.
217. N.Constantinescu, N.Birzu, I.Micu, O.Zavate, Fl.Văsoiu - Stud.cerc.ştiinţ.med., Acad.R.P.R. Fil.Iaşi, 1959, 12, 1, 129.
218. N.Constantinescu, N.Birzu - La rage ne serait-elle pas une maladie curable ? La Presse Médicale, 1959, 67, 331.

- 205 -

219. N.Constantinescu, N.Birzu, I.Micu - Cercetări asupra mecanismului activităţii protectoare a serului antirabic. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 12, 3, 297.
220. Acad.St.S.Nicolau, B.Fuhrer - Cercetări asupra prezentei virusului rabic de stradă în singele iepurilor infectaţi experimental. Comunicare prezentată la Ses.Ştiinţ.Festivă a Inst.de inframicrobiologie din 17-18 august 1959.
221. Acad.St.S.Nicolau, L.Mirza, P.Athanasie, A.Petrescu - Se poate preciza cu ajutorul metodei reflexelor condiţionate limita variabilităţii virusului rabic în vaccinurile antirabice formulate ? Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 12, 1, 7.
222. Acad.St.S.Nicolau, N.Drăgănescu, Cl.S.Nicolau - Cercetări asupra unui nou tip de vaccin antirabic. Comunicare prezentată la al II-lea Congr.microbiolog. maghiari, Budapesta, 22-26 sept.1959.
223. Acad.St.S.Nicolau, N.Drăgănescu, Cl.S.Nicolau, B.Fuhrer, E.Gird, N.I.Ionescu - A new type of anti-rabies vaccine; investigations into the migration of the vaccine virus in the animal organism by means of radioactive substances. Acta Virologica, 1959, 3, 91 (suppl.)
224. Acad.St.S.Nicolau, N.Drăgănescu, N.I.Ionescu, M.Andreescu - Cercetări asupra conservării eficacităţii vaccinului antirabic "argintat". Studiu comparativ al acţiunii imunogene a vaccinului "argintat" şi a vaccinului Ferri. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 12, 3, 267.
225. Acad.St.S.Nicolau, N.Drăgănescu, Cl.Nicolau, N.I.Ionescu, B.Fuhrer, E.Gird - Cercetări experimentale privind vaccinul antirabic argintat. Rev.Sci.Med., 1959, 4, 81.
- Meningite limfocitare
226. A.Derevici, M.Voiculescu, M.Gruia - Meningita limfocitară benignă. Experimentări pe animale. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 105.

- 202 -

194. N.Constantinescu, C.Dragomir, E.Duca, M.Duca, Gr.Teodorovici - Tulpini de virus rabic izolate în Moldova. Activitatea patogenă, capacitate de fixare și calități antigenice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 291.
195. L.Mirza, E.Nastac, C.Iacob - Influența virusului rabic de stradă asupra activității nervoase superioare la șobolanii albi. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 359.
196. P.Stroescu, R.Portocală, I.Aderca, G.Danielescu - Cercetări asupra septinevriței în "turbarea închisă". Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 409.
197. N.Cajal, S.Mateescu - Diagnosticul rapid al turbării cu ajutorul microscopului de contrast de fază. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 2, 1-2, 35; Giorn.di Malattie Infettive e parassit. 1957, 2.
198. N.Constantinescu, M.Duca, E.Duca, A.Cheptea - Turbarea paralizică experimentală vindecată sau autosterilizată la animale parțial imunizate. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 2, 1-2, 9.
199. N.Constantinescu, A.Stirbu, A.Cheptea, C.Taindel - Influența schemei de tratament în vaccinarea antirabică înainte și după infecție. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 2, 3-4, 375.
200. G.Danielescu, L.Mirza - Modificări ale activității nervoase superioare observate la șoarecii albi în urma vaccinării antirabice și a inoculării ulterioare cu virus rabic de stradă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 2, 1-2, 55.
201. L.Mirza-Eminet, J.Samuel, E.Nastac, C.Iacob - Activitatea reflex-condiționată la ciini în timpul vaccinării și inoculării ulterioare cu virus

- 203 -

- rabic de stradă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 2, 1-2, 65.
202. N.Cajal, G.Dănescu-Popescu - Cercetări asupra imunizării antirabice la iepuri cu reactivitatea sistemului nervos central modificată. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3, 311. Congr.Nat.St.Med., București 1957, Comun.Sect.neurol.endocrinol., 27.
203. N.Constantinescu, A.Stirbu, C.Taindel, A.Cheptea, I.Stoian - Studiul comparativ al valorii imunogene preventive a vaccinurilor antirabice fenolate, atenuate și omorite. Arh.rom.epidemiol., microbiol., Ed.Med., București, 1956, 353.
204. N.Constantinescu, A.Stirbu, A.Cheptea, C.Taindel - Studiul asupra activității protectoare comparative a serului antirabie și a vaccinurilor fenolate în turbarea experimentală. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3-4, 423; Giorn.Malatt.Infett. e parassit. 1957, 2, 231.
205. N.Constantinescu, N.Birzu - Procesul de autosterilizare în turbare. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 2, 4, 517; Congr.Nat.St.Med., Comun.neurol., endocrinol., București 1957, 29.
206. N.Constantinescu, N.Birzu, Gr.Teodorovici, N.Stavri - Processus d'autostérilisation dans la rage chez des animaux partiellement immunisés. Giorn.Malatt.Infett.Parassit., 1957, 2, 229.
207. Acad.St.S.Nicolau, L.Mirza-Eminet, N.Cajal - Recherches sur le rôle des centres nerveux supérieurs dans la rage expérimentale et dans le processus d'immunisation antirabique. Giorn.malatt. infett.parassit. 1957, 2, 2.
208. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală - Rage a incubation prolongée chez les hommes vaccinés. Giorn.malatt. infett.parassit., 1957, 2, 2, 220; Congr.Nat.St.Med., București 1957, Comun.neurol.endocrinol., 59.

- 200 -

175. R.Portocală, V.Veliciov, Y.Copelovici - Asupra evoluției acidului desoxiribonucleic intranuclear în timpul infecției herpetice experimentale a neuronului. *Rev.Sci.Med.*, 1959, 4, loc.
- Turbare
176. R.Portocală, N.Cajal - Prezența corpiilor lui Negri în neuronii retinieni în turbarea naturală cu virus de stradă. *Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med.*, 1949, 1, 891.
177. N.Constantinescu - Date noi în profilaxia turbării. *Rev. St.Med.*, 1950, 11, 819.
178. N.Constantinescu, A.Toma, C.Dragonir - Procesul negrigetic și alterațiunile neuronului în turbare. *An. Acad.R.P.R., Sect.St.Med.*, 1950, 2, 15, 345.
179. Acad.St.S.Nicolau, M.V.Babeș - "Corpii lui Babeș-Negri" iar nu "Corpii lui Negri". Știința românească are prioritate în descoperirea incluziilor. *Bul.științ. Acad.R.P.R., Sect.St.Med.*, 1950, 2, 9, 1075.
180. Acad.St.S.Nicolau, N.Constantinescu, C.Dragonir, E.Puiu - Vaccinarea antirabică a cîinelui cu virus fix atenuat prin alcool metilic și emulsionat în oleu mineral. *An.Acad.R.P.R., Sect.St.Med.*, 1950, 2, 18, 461.
181. Acad.St.S.Nicolau, N.Constantinescu, C.Dragonir, E.Puiu - Studiu comparativ al septinevrititei și al "turbării închise" la animale și oameni rabici, vaccinați și nevaccinați. *An.Acad.R.P.R., Sect.St.Med.*, 1950, 2, 20, 617.
182. Acad.St.S.Nicolau, N.Constantinescu, C.Dragonir - Turbarea cu incubatie lungă la oameni vaccinați. *Stud. cercet.inframicrobiol.*, 1950, 1, 1-2, 17.
183. Acad.St.S.Nicolau, N.Constantinescu, C.Dragonir - Studiu asupra leziunilor histologice din encefalul animalelor de experiență în infecția rabică inaparentă. *Stud.cerc.inframicrobiol.*, 1950, 1, 1, 223.
184. P.Stroescu - Prezența incluziilor rabice în glomusul carotidian la omul și animalul mort de turbare. *Stud.cerc.inframicrobiol., micro-*

- 201 -

- biol., parazitol.*, 1951, 2, 1-4, 117.
185. N.Cajal, S.Mateescu - Corpii Babeș-Negri intranucleari. *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1952, 2, 3-4, 200.
186. Acad.St.S.Nicolau, N.M.Constantinescu, A.Toma, I.Aderca, E.Duca, M.Duca - Infecția rabică experimentală prin virus fix "nervotrop". *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1952, 2, 3-4, 47.
187. P.Stroescu - Cercetări asupra formațiunilor "Babeș-Koch" din turbarea de stradă. *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1952, 2, 1-2, 89.
188. N.Cajal, S.Mateescu, E.L.Lissievici, M.Cepleanu - Evoluția turbării cu virus rabic de stradă la iepuri supuși acțiunii unor excitanți (căldură-lapte) în trebuința izolați și asociați. *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1953, 2, 1-2, 79.
189. R.Dinu, C.Iacob, E.Nastac - Rezistența la turbare a șobolanilor cu epilepsia reflexă experimentală. *Bul. științ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med.*, 1953, 2, 1, 97.
190. Acad.St.S.Nicolau, I.Aderca, G.Danilescu, P.Stroescu - Studiul evoluției turbării cu virus de stradă la șobolanii în stare de somn condiționat. *Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med.*, 1953, 2, 1, 9.
191. Acad.St.S.Nicolau, N.Constantinescu, M.Duca - Cercetări asupra influenței somnului provocat în infecția rabică experimentală. *Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect. St.Med.*, 1953, 2, 2, 229.
192. P.Stroescu, L.Mirza - Modificări ale activității nervoase superioare la șoarecii inoculați cu vaccin antirabic. *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1953, 2, 3-4, 367.
193. N.Constantinescu, A.Toma, R.Dinu - Cercetări experimentale asupra imunității numită "naturală" a cîinelui în infecția rabică. *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitolog.*, 1954, 2, 3-4, 269.

- 198 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

Herpes

157. R.Portocală, N.Cajal - Alterații histopatologice ale neuronilor retinieni în urma infecției experimentale cu virus herpetic. *Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med.*, 1949, 1, 5, 411.
158. Acad.St.S.Nicolau, G.Balmuş, N.Cajal - Transformarea virusului herpesului recidivant în virus de herpes simplex prin adaptare la creierul de iepure. *Stud.cerc.inframicrobiol.*, 1950, 1, 2, 137.
159. N.Cajal, R.Dinu, P.Stroescu - Virus herpetic și cataclasta la iepure. *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1951, 2, 1, 163.
160. Acad.A.Kreindler, N.Cajal, I.Olteanu - Acțiunea injectiei intracerebrale de telur în encefalita herpetică experimentală a iepurelui. *Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med.*, 1951, 2, 1, 239.
161. R.Portocală, N.Cajal, E.Lissievici - Hiperglicemie consecutivă encefalitei herpetică experimentale a iepurelui. *Comunicările Acad.R.P.R.* 1951, 1, 507.
162. N.Cajal, E.Lissievici - Evoluția glicemiei în infecția herpetică experimentală a iepurelui. *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1952, 2, 3-4, 161.
163. N.Cajal, R.Dinu, S.Mateescu, G.Popescu - Evoluția neuroinfecției herpetică experimentale la iepurii cu reactivitatea sistemului nervos central modificată. *Comunicările Acad.R.P.R.*, 1953, 2, 9-10, 341.
164. Acad.St.S.Nicolau, G.Marinescu - Sur la possibilité d'une prophylaxie parasécifique dans la poliomyélite par l'hérispétisation expérimentale. *Commun.présentată la al IV-lea Simp.int.polio.*, Bologna, sept. 1956.

- 199 -

165. N.Cajal, C.Baba - Acțiunea vitaminei C în neuroinfecția herpetică experimentală. *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1957, 8, 1, 23.
166. Acad.St.S.Nicolau, G.Balmuş, N.Cajal - Transformarea experimentală a virusului herpetic recidivant în virusul herpesului simplex. *Giorn. Malatt.Infett. Paras.* 1957, 2.
167. R.Portocală, N.Cajal, E.Lissievici - Hiperglicemie experimentală herpetică. *Congr.Nat.St.Med.*, București 1957, *Commun.Sect.neurol.endocrinol.*, 62.
168. R.Portocală, V.Velichicov, Y.Copelovici - Cercetări citochimice în herpesul experimental. (Acidul dezoxiribonucleic). *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1957, 8, 2, 149.
169. R.Portocală, V.Boeru, R.Căpraru - Cercetări asupra hiperglicemiei herpetică experimentale. (Hiperglicemia și hipoglicemia provocate). *Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1957, 8, 3, 341.
170. I.Samuel - Modificări electroforetice în serul iepurilor infectați experimental cu virus herpetic. *Comunicările Acad.R.P.R.* 1958, 8, 11, 1221.
171. I.Aderca, M.Ianconescu - Cercetări asupra virusului herpetic în culturi embrionare și amniotice umane. *Commun.présentată la al II-lea Congr.microbiol. maghiari*, Budapesta 22-26 sept. 1959.
172. M.Cepleanu, N.Cajal - Cercetări asupra transmiterii herpesului la hamsterul auriu (*Cricetus auratus*). *Stud.cerc.inframicrobiol.*, 1959, 10, 3, 349.
173. G.Dănescu-Popescu, N.Cajal - Evoluția herpesului experimental la iepurii tratați cu Cortizon. *Stud.cerc.inframicrobiol.*, 1959, 10, 1, 71.
174. M.Ianconescu, I.Aderca - Virusul herpetic în culturi de celule. Leziuni celulare produse de virusul herpetic pe culturi de celule amniotice și embrionare umane. *Stud.cerc.inframicrobiol.*, 1959, 10, 4, 487.

- 196 -

cazul unei infecții inaparente de tip MM la șobolanii albi. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3-4, 327.

S-a încercat detectarea unei maladii inaparente de tip MM cu ajutorul reflexelor condiționate. În acest scop, s-au elaborat reflexe condiționate motorii alimentare la un grup de 20 de șobolani, după care animalele au fost inoculate cu virus encefalomiocardic MM. Numai doi șobolani au prezentat pareze trecătoare, restul animalelor ne prezentând semne evidente de boală. Totuși în activitatea reflex-condiționată a lor, din primele 24 ore se observă modificări marcate: prelungirea latenței, inhibiția reflexului condiționat motor și necondiționat alimentar și o întărire aparentă a inhibiției de diferențiere. Aceste tulburări sînt absente la martori; ceea ce înseamnă că deși semnele clinice de boală lipsesc, animalul face totuși o maladie inaparentă detectată cu ajutorul metodei reflexelor condiționate.

245. I. ADERCA, M. IANCONESCU - Cultivarea virusului encefalomiocardic MM în tuburi rotative. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 8, 1, 49.

S-a cultivat virusul encefalomiocardic MM pe culturi de țesut neneuronal de embrion de șoarece prin metoda tuburilor rotative. Virusul produce constant o acțiune citopatogenă în culturile de celule proliferate, realizându-se 6 treceri în serie cu o diluție teoretică terminală de 5×10^{-10} .

Încercări de a spăla virusul de pe celule arată că acesta este adsorbit în timp de 15 minute constant, spălarea nemai reușind să împiedice acțiunea virusului asupra celulelor.

Treceri intracerebrale pe șoarece ale lichidelor

- 197 -

de cultură din fiecare trecere arată o scădere a titrului datorită probabil unei atenuări a afinității neurotrope.

- 194 -

Prin proba de seroneutralizare față de serul standard de encefalită (tulpina Hy PR), s-a dovedit că germele izolat aparține grupului de encefalite transmise prin căpușă.

Examenul anatomo-patologic al creierului șoarecilor morți în urma maladiei experimentale arată că este vorba de o panencefalită ce se caracterizează printr-un proces de infiltrație perivasculară, proliferare glială și noduli neuronofagici.

242. N. DRAGANESCU Virological determination of spring-summer tick borne encephalitis in the Rumanian People's Republic. Experimental researches on an isolated strain. Comunicare prezentată la al II-lea Congr. al microbiologilor maghiari, Budapesta. 22-26 sept. 1959.

Din lichidul cefalo-rahidian al unui bolnav originar din Dobrogea și internat în clinică cu fenomene de encefalită psihotică, s-a izolat un germen inframicrobian encefalitogen, patogen pentru șoarecele alb.

Prin proba de seroneutralizare pe șoarece față de serul standard de encefalită (tulpina HyPR), s-a constatat că germenele izolat aparține grupului de encefalită rusă, transmisă prin căpușe.

Examenul anatomo-patologic al creierului de șoarece mort în urma maladiei experimentale, arată că e vorba de o encefalită, ce se caracterizează printr-un proces de infiltrație perivasculară, proliferare glială și noduli neuronofagici.

Prin inocularea virusului pe cale respiratorie la șoarece, se obțin atât din punct de vedere clinic, cât și morfo-patologic, leziuni de pneumo-encefalită, caracterizate printr-o infiltrație interstițială la nivelul pulmonului și prin leziuni inflamatorii specifice acestor virusuri în tot nevraxul.

- 195 -

După patru treceri succesive intrapulmonare, acest germen inframicrobian se multiplică în țesutul pulmonar, însă nu capătă proprietăți strict pneumotrope.

Inocularea intracerebrală la hamsterul tânăr și adult determină fenomene clinice de encefalită, caracterizate prin paralizii ale trenului posterior, fără crize convulsive tonico-clonice sau fibrilații musculare.

Leziunile anatomo-patologice sînt mult mai intense decît la șoarecele alb și se caracterizează printr-un proces de meningo-encefalită.

Encefalomiocardita

243. N. CAJAL, Y. COPELOVICI, M. CHELEANU Acțiunea lichidelor amniotice și alantoidiene de pasăre asupra virusului encefalomiocarditei MM. A II-a Ses. Stiinț. I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 91.

În urma rezultatelor obținute cu virusul gripal, în scopul de a se stabili dacă lichidele amniotice și alantoidiene pot fi folosite ca lichide diluante și în experimentația cu virusul encefalomiocardic MM, s-au făcut cercetări pe 362 șoareci.

După inocularea virusului pe cale musculară, s-a constatat că și în cazul virusului gripal, că lichidul amniotic și alantoidian - și în special cel amniotic - produc o creștere a virulenței virusului MM, apreciată prin stabilirea DT_{50} , în comparație cu diluțiile efectuate în apă fiziologică.

Mecanismul de producere al diferențelor constatate pare să rezide în protejarea de către unii componenți ai lichidelor embrionare a corpusculilor elementari inoculați, față de acțiunea de apărare imediată.

244. L. MIRZA-EMINET, I. SAMUEL Reactivitatea corticală în

- 192 -

238. ST.DRAGANESCU, D.SARATEANU, N.DRAGANESCU Reacția de fixare a complementului cu virus de căpușă (antigen Praga) în diverse forme de panencefalite. Neurol., psih. neurochir., 1958, 2, 163.

Se prezintă rezultatele cercetărilor efectuate cu reacția de fixare a complementului, cu seruri recoltate de la 27 bolnavi de panencefalită de forme diverse și de la 8 persoane în aparență sănătoase, originare dintr-o localitate unde a existat cu 2 ani înainte cazuri de encefalită. Din 14 cazuri de panencefalită, în diverse stadii de boală, 4 seruri, recoltate la 1-3 luni după debutul afecțiunii, au fost pozitive în reacția de fixare a complementului. În panencefalite de tip periferic, din 13 cazuri studiate din punct de vedere serologic, reacția de fixare a complementului a fost pozitivă într-un singur caz (o scleroză laterală subacută). În grupa de 8 locuitori aparent sănătoși, reacția de fixare a complementului a fost pozitivă la 3 din ei.

239. ST.DRAGANESCU, I.VOINESCU, N.DRAGANESCU Encefalita psihotică. Izolare de virus. Comun. prezentată la Soc.St.Med., Sec.neurol., București, 24 sept. 1958.

Se prezintă o observație clinică a unui caz de encefalită psihotică cu evoluție favorabilă. Boala a început în luna aprilie 1958 cu fenomene anxioase, cefalee, febră. Bolnavul este internat la câteva zile de la apariția primelor simptome într-un serviciu de psihiatrie, unde i se pune diagnosticul de sindrom schizoid. În spital prezintă o stare subfebrilă moderată, cu un croșet termic de 40,2° în timpul căruia face o criză convulsivă. Neurologic, se pun în evidență ușoare fenomene meningeale, pareza ambilor drepti externi, pareză facială dreaptă de tip central, mici modificări de reflexe osteotendinoase și deficit motor. În plus, bolnavul

- 193 -

vul mai prezintă și o stare confuzivă, cu ușoară dezorientare și tendințe catatonice. Inoculările intracerebrale la șoarecele alb de lichid cefalorahidian recoltat în faza de regresie a bolii, au determinat la această specie animală fenomene clinice de encefalită, transmisibil în serie.

240. ST.DRAGANESCU, S.VOINESCU, AR.PETRESCU, N.DRAGANESCU Proces neoplazic difuz cu aspecte encefalitice. Stud.cercet.neurol., 1958, 4, 375.

Se prezintă studiul unui caz etichetat clinic ca encefalită pseudo-tumorală și care la examenul morfo-patologic a arătat existența unei sarcomatoze difuze a vaselor cerebrale, cu procese de adevărată encefalită sarcomatoasă perivasculară în diverse regiuni ale creierului, având însă o condensare tumorală în regiunea subtalamo-pedunculară. Studiul citologic atît în procesele infiltrative din meninge cît și din parenchimul nervos arată polimorfismul și caracterelor diverselor celule tumorale. Pe secțiuni colorate cu metoda Mann se observă în interiorul nucleilor acestor celule, numeroase formațiuni eozinofile, de diferite dimensiuni, avînd unele din ele un halo în jur, asemănător incluziilor. Acestea însă sînt formațiuni de natură cromatică, deoarece apar colorate Feulgen pozitiv.

241. N.DRAGANESCU Meningoencefalita inframicrobiană aparținînd grupului transmis prin artropode. Identificarea agentului patogen și studiul leziunilor nervoase produse la șoarecele alb. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 3, 363.

S-a izolat din lichidul cefalo-rahidian al unui bolnav originar din Dobrogea și internat în clinică cu fenomene de encefalită psihotică, un germeni inframicrobian encefalitogen, patogen pentru șoarecele alb.

- 190 -

izolate în luna iulie, toate celelalte au fost izolate în cursul toamnei 1954 și 1955. Aspectul clinic al bolii simptomatologia infecției experimentale și tabloul anatomo-patologic al animalelor moarte ca urmare a acestei infecții sînt cele ale unei coriomeningite limfocitare benigne, de tip Armstrong.

235. I.SAMUEL - Cercetări etiologice în meningitele cu virus. Giorn.Malatt.infett. parassit. 1957, 2.

S-a încercat izolarea agentului etiologic de la 115 bolnavi cu diagnosticul clinic de meningită aseptică.

Inoculînd lichidul cefalo-rahidian la șoareci albi s-au izolat 11 tulpini de virus coriomeningitic. Tulpinile izolate proveneau de la 9 adulți; un adolescent și un copil în antecedentele cărora s-a putut nota existența șoarecilor sălbateci în locuință sau în vecinătate.

În alte trei cazuri dintre care un adult și doi copii, agentul etiologic s-a dovedit a fi virusul Coxsackie, găsit în materiile fecale ale bonavilor.

Inocularea lichidului cefalo-rahidian în cavitatea amniotică a embrionului de găină de 7 zile, a permis izolarea a 4 tulpini de virus urlian. Una din aceste tulpini provenea din lichidul cefalo-rahidian al unui copil avînd o parotidită fără nici un semn clinic de meningită, dar avînd o reacție lichidiană.

236. N.DRAGANESCU Studiul unui germene inframicrobian izolat dintr-un caz de meningită multirecurentială benignă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 4, 439; Rev.Sci.Med., 1958, 2, 27.

- 191 -

Din lichidul cefalo-rahidian al unui caz de meningită multirecurentială s-a putut izola, pe oul embrionat, un germene inframicrobian.

Din punct de vedere al caracteristicilor sale, acest germene inframicrobian cultivă ca și virusul M. C., descris de Mollaret și Cateigne, numai pe membrana chorio-alantoidiană a ouălelor embrionate.

Inocularea de lichid cefalorachidian, intracerebral și pe corneea scarificată la iepure, cît și inocularea intracerebrală la șoareci și cobai au rămas negative, fapt ce exclude posibilitatea unui germene corio-meningitic sau herpetic.

Virusul izolat nu are proprietăți hemaglutinante, dar el provoacă incluzii intracitoplasmice în structurile membranei chorio-alantoidiene.

Embrionii proveniți de la ouăle inoculate pe cale intraamniotică, prezintă leziuni hemoragice cerebrale fără prezența de incluzii.

Encefalite

237. St.DRAGANESCU, N.DRAGANESCU, M.I.POILICI Encefalite primitive choreiforme rigide avec inclusions. La Presse Médicale, 1958, 66, 48, 1093.

Se studiază un caz de encefalită coreiformă primitivă acută cu sfîrșit letal în douăzeci și opt de zile de la debut. Examenul morfologic al creierului nu a arătat decît leziuni discrete (desintegrare lipidică ușoară proliferare glială perivenoasă etc) la nivelul substanței albe. Cu ajutorul colorației Mann s-au pus în evidență incluzii tipice intranucleare și intracitoplasmice în celulele nervoase și în același timp formațiuni corpusculare amfofile în nucleii gliali. Prezența acestor incluzii arată originea virală a acestei encefalite, a cărei natură nu a putut fi determinată.

- 188 -

Încercările de a obține un vaccin nu au dus la rezultate favorabile.

31. A.DEREVIȚI, R.DINU, M.GRUIA Localizarea virusului meningitei limfocitare benigne în maladia experimentală a cobaiului. Comunicările Acad.R.P.R., 1951, 1, 7, 689.

Pentru a studia localizarea virusului meningitei limfocitare - tulpina Colentina - s-a inoculat pe cale intraperitoneală un lot de cobai care a fost sacrificat la intervale diferite, utilizând pentru pasagii organele prelevate separat.

Din experiențe a reieșit că splina devine virulentă la jumătate oră de la inoculare, urmează apoi în ordine cronologică pulmonul, ficatul, singele. Răspîndirea virusului s-ar face pe cale hematogenă.

Virusul meningitei limfocitare benigne este pantrop, afectînd cu predilecție elementul mezodermic; neurotropismul său este secundar și se traduce prin atingerea componentei vasculare și meningeae a sistemului nervos.

232. I.-A.DEREVIȚI, R.DINU, G.MARINESCU, M.GRUIA. II.-A.DEREVIȚI, G.MARIȚSCU, R.DINU, M.GRUIA, D.SARATEANU, EL. LISSIEVICI, M.CEPLĂȘANU Meningite limfocitare benigne. I. Histopatologia bolii experimentale. II. Histopatogeneza în boala experimentală cu tulpinile "Colentina" Stud.cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 1-2, 37.

Tulpinile de virus "Colentina" izolate din E.C.R. și din singele provenit de la bolnavi de meningite limfocitare "Colentina" sînt constant patogene pentru cobai, producînd moartea animalelor în majoritatea cazurilor, indiferent de calea de inoculare și înconștant patogene pentru șoarece după un număr redus de treceri, caractere ce deosebesc aceste tulpini de virusul cho -

- 189 -

riomeningitic tip Armstrong sau tip Revo. Boala experimentală prezintă la cobai un caracter general, de - terminînd leziuni în sistemul conjunctivo-vascular. Se constată stază, edem, hemoragii. Fenomenele inflamatorii au de obicei sediul perivascular, elementele ce intervin fiind limfocitele, monocitele și histiocitele.

Manifestările cu caracter proliferativ privesc elementele reticulo-endoteliale din diferite țesuturi.

Manifestările degenerative sînt limitate la o parte din celulele parenchimatose. Nu se întîlnesc decît alterații vasculare în meninge și în mod secundar în substanța nervoasă. Flexul coroid nu este atins. Formațiunile cu aspect de incluzii mici sînt interpretate ca agregate de virus.

233. M.VOICULESCU, M.GRUIA, A.DEREVIȚI Aspecte epidemiologice în unele meningite limfocitare benigne. Vectori și căi de pătrundere. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 2, 1-2, 91.

Se cercetează poarta de intrare și căile de propagare ale virusului meningitei limfocitare benigne izolate în R.P.R.

Se demonstrează rolul șoarecelui ca vector în transmiterea bolii, acest animal fiind găsit în locuință a 24 bolnavi din 28 cercetați.

234. I.SAMUEL - Tulpini de coriomeningită izolate în București în anul 1954-1955. Comunicările Acad.R.P.R., 1956, 5, 5, 733.

În cursul anului 1954-1955, s-au izolat opt tulpini de meningită, prin inocularea intracerebrală la șoarece a lichidului cefalo-rahidian recoltat de la 90 cazuri care aveau aspectul clinic al unei meningite cu evoluție benignă. Posibilitatea unei contaminări de crescătorie a fost exclusă. Cu excepția unei tulpini

- 186 -

te neobacteriene cu simptomatologia unei meningite limfocitare. Se studiază 14 cazuri internate în clinica de boli contagioase Colentina.

În experimentație s-au utilizat 122 cobai, 64 șoareci și 12 iepuri. S-a obținut, din l.c.r. și singele șobolanilor izolarea unui agent patogen capabil să provoace la cobai o maladie mortală, în 69% din cazuri între 8-16 zile de la inoculare și la șoareci în - tre 8-26 zile într-un procent de 26%. Maladia este transmisibilă în serie prin inocularea trituratelor de creier, splină, pulmon.

227. A.DEREVICI, M.VOICULESCU, M.GRUIA Proprietățile agentului etiologic al meningitei limfocitare. Stud. cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 2, 155.

Virusul meningitei limfocitare izolat din lichidul cefalo-rachidian al unor bolnavi, internați la spitalul Colentina, diferă prin unele proprietăți de virusul izolat de Armstrong, printr-o acțiune patogenă predominantă la cobai.

Virusul e prezent în creier, pulmon și splină, fapt dovedit prin pasagii.

Virusul purificat are zona izoelectrică între pH 2,2-5,8 iar pH-ul izoelectric între pH 2,8-4,0.

Corpuseculi elementari sînt cocciformi, de aproximativ 100 milimicroni și sînt inactivați de razele ultraviolete după 2 ședințe a 30 minute.

Vaccinul preparat cu acest virus nu s-a dovedit imunogen.

228. A.DEREVICI, M.GRUIA Cercetarea proprietăților antigenice ale virusului meningitei limfocitare benigne. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 2, 161.

Cercetările de laborator asupra proprietăților antigenice ale virusului izolat din cazurile de menin-

- 187 -

gită limfocitară au demonstrat puterea hemaglutinantă a acestuia.

S-au obținut reacții de hemaglutinare pozitivă cu extracte organice, splenice, cerebrale și hepatice, provenite de la animale moarte de boala experimentală.

Pentru un diagnostic precoce al bolii, se recomandă efectuarea reacției cu extracte de splină a cobailor inoculați cu lichid cefalo-rachidian provenit din cazurile suspecte. Recoltarea splinei se efectuează în a 5-a zi de la inoculare.

229. M.VOICULESCU, A.DEREVICI, I.BENEDICT, M.GRUIA Meningitele limfocitare benigne. Studiu clinic asupra a 65 cazuri. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 1, 75.

Se face un studiu al grupului mare al meningitelor limfocitare benigne, încadrate într-o zferă provizorie datorită identificării continue a unor agenți etiologici din aceste sindroame. Se cercetează aspectul clinic și de laborator pe 65 cazuri în lumina acestor date și a diagnosticului diferențial cu meningita tuberculoasă.

230. A.DEREVICI Meningite virotice primitive. Rev.St.Med., 1951, 4, 4, 45.

Se prezintă istoricul meningitelor virotice primitive, o clasificare a virusurilor izolate în diferite țări precum și la noi în țară. De la un bolnav internat în clinica de boli infecțioase Colentina, a fost izolat un tip de virus meningitic, ce diferă prin unele proprietăți de virusul izolat inițial de Armstrong, fapt confirmat și prin examenul anatomopatologic.

Introducerea reacției Hirst ca mijloc de diagnostic permite elucidarea precoce a etiologiei unor meningite cu lichid clar.

- 184 -

iepure ca celelalte vaccinuri preparate cu virus atenuat.

Folosindu-se un vaccin radioactiv preparat cu $Ag^{110}NO_2$, s-a urmărit migrarea acestuia în organismul animal. Radioactivitatea nervului sciatic din coapsa inoculată era mai mare decât aceea a altor 14 diferite țesuturi studiate, demonstrând astfel afinitatea neurotropică a virusului atenuat conținut în vaccin, deși acesta nu este patogen pentru șoareci prin inoculare intracerebrală. Se discută viabilitatea particulelor virotice în vaccinurile eficiente și rezultatele care susțin vederile asupra imunității tisulare în infecții virotice.

224. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. DRAGANESCU, N. I. IONESCU, M. ANDRESCU Cercetări asupra conservării eficacității vaccinului antirabic "argintat". Studiu comparativ al acțiunii imunogene a vaccinului "argintat" și a vaccinului Fermi. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 3, 267.

S-a preparat un vaccin antirabic cu ajutorul azotatului de argint, în soluție de 0,15%. După 24 de ore de la preparare se poate observa formarea unui precipitat metalo-proteic: argint - substanță cerebrală de iepure infectat cu virus rabic fix "Babeș". Prin eliminarea, la 24 de ore, a lichidului supernatant - prin simplă decantare sau prin centrifugare, urmată de adăugarea unei cantități echivalente de ser fiziologic - se obține un vaccin antirabic a cărui eficacitate pe șoarece și iepure se păstrează timp de peste 3 luni, fapt ce în comparație cu rezultatele obținute în experiențe anterioare, dovedește că factorul care determină scăderea acțiunii protectoare a vaccinului se găsește în supernatant.

Prin determinări chimice s-a putut stabili că la

- 185 -

10 ml de lichid supernatant conțineau 0,0016 g argint sau 0,0025 g azotat de argint.

Cantitățile infinitesimale de cloruri și ioni NO_2 prezente în supernatant denotă că existența ionilor de argint în exces constituie factorul care determină pierderea în timp a eficacității virusului.

Cercetări asupra eficacității vaccinului "argintat" preparat prin eliminarea după 24 de ore a excesului de ioni de argint - în comparație cu vaccinul Fermi - au dovedit superioritatea vaccinului "argintat".

Dializa timp de 48 de ore contra apei distilate la $+4^{\circ}$ a acestei suspensii de virus rabic fix în azotat de argint 0,15% indică că atenuarea virusului rabic fix ar fi un fenomen ireversibil.

225. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. DRAGANESCU, CL. NICOLAU, N. I. IONESCU, B. FUHRER, E. GIRD, Cercetări experimentale privind vaccinul antirabic argintat. Rev. Sci. Med., 1959, 2, 81.

Azotatul de argint cu concentrația de 0,15% a permis obținerea unui vaccin antirabic eficient pentru șoarece și iepure.

Cu ajutorul acestui vaccin, s-a demonstrat experimental pe iepuri, calculând activitatea diferitelor organe, migrația ascendentă a virusului-vaccin în lungul nervului sciatic spre sistemul nervos central, pe care îl imunizează.

Meningite limfocitare

226. A. DERREVICI, M. VOICULESCU, M. GRUIA Meningita limfocitară benignă. Experimentări pe animale. Stud. cerc. inframicrobiol., 1950, 1, 105.

Se cercetează agentul etiologic al unor meningi-

- 182 -

Cercetările efectuate arată că nu se observă modificări ale reflexelor la marmotii pentru reflexe, la marmotii pentru proteină homologă nevirulentă, formată 0,5°/oo și 8°/oo, precum nici la șobolanii vaccinați cu vaccin antirabic (preparat pe bază de proteină homologă), format 8°/oo și 6°/oo.

Reflexele sînt însă ușor turburate la șobolanii vaccinați cu vaccin format 4°/oo și profund turburate la șobolanii vaccinați cu vaccin format 2°/oo, 1°/oo, 0,5°/oo, și la marmotii pentru virusul rabic atenuat.

Ori, se știe că vaccinurile eficiente în domeniul virozelor conțin cel mult 4°/oo formol. Un vaccin cu o concentrație mai mare de formol devine inoperant, neimunizant. Se poate presupune că o concentrație mai mare de formol denaturează prea mult constituția chimică a germinului, ceea ce suprimă în același timp și viața lui. Virusul mort este în același timp inactiv față de RC după cum a reieșit din experiența de față. Aceste fapte îndreptătesc să se afirme că metoda RC reprezintă un bun model experimental în vederea aprecierii gradului de viabilitate a unui virus conținut într-un vaccin și ipso facto a puterii sale imunogene.

222. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. DRAGANESCU, CL. S. NICOLAU Cercetări asupra unui nou tip de vaccin antirabic. Comunicare prezentată la al II-lea Congr. microbiologilor maghiar, Budapesta, 22-26 sept. 1959.

Formind de la acțiunea oligodinamică a metalelor grele asupra virusurilor s-a reușit prepararea unui vaccin antirabic eficient pe șoarece și iepure cu ajutorul azotatului de Ag. Într-adevăr, o suspensie 10% de virus rabic fix, tulpina Babeș, în soluție de azotat de argint 0,15%, lăsată timp de 24 ore la temperatura laboratorului și la întuneric, devine vaccinată, conferind

- 183 -

șoarecelui alb și iepurelui o rezistență solidă față de infecție pe cale cerebrală cu virus fix.

În scopul conservării îndelungate a vaccinului astfel preparat, se elimină supernatantul prin simplă decantare sau centrifugare și se adaugă un volum egal de sol. salină fiziologică. În acest mod se obține un vaccin antirabic a cărui eficacitate pe șoareci și iepuri se păstrează timp de peste 3 luni.

Cercetări comparative asupra eficacității acestui vaccin față de vaccinul Ferri au dovedit superioritatea lui pe șoarece și iepure. Dializa ce 48 ore contra apei distilate la +4°C a suspensiei de virus rabic fix în soluție de azotat de argint 0,15% a arătat că în condițiile de lucru utilizate, atenuarea virusului rabic fix pare a fi un fenomen ireversibil.

În scopul de a urmări modul de diseminare și acumulare al acestui vaccin în diferitele țesuturi ale animalelor imunizate, s-au întreprins cercetări cu ajutorul Ag¹¹⁰. S-a preparat vaccinul în sol. de $\text{Na}_2\text{Ag}^{110}\text{Cl}$ și s-a măsurat apoi activitatea diferitelor organe.

Rezultatele au arătat că virusul atenuat intră în sistemul tisular pe care-l imunizează, sistemul nervos, prin sciaticul omolog. De aci s-a putut trage concluzia că acest vaccin urmează calea de migrare caracteristică virusurilor neu rotrope vii.

223. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. DRAGANESCU, CL. S. NICOLAU, B. FUHRER, E. GIRD, N. I. IONESCU A new type of anti-rabies vaccine; investigations into the migration of the vaccine virus in the animal organism by means of radioactive substances. Acta Virologica, 1959, 3, 91. (suppl.).

Un vaccin antirabic, preparat cu virusul rabic fix și atenuat cu o soluție de nitrat de argint 0,15%, s-a dovedit a fi tot așa de eficient pentru șoareci și

- 180 -

sub acțiunea hormonului corticoid.

Se aduc noi argumente în ceea ce privește aportul imunității tisulare în cursul maladiilor virotice și absența paralelismului dintre starea de imunitate și titrul anticorpilor serici.

217. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU, I.MICU, O.ZAVATE, FL.VASOIN
Stud.cerc.stiinț.med., Acad.R.P.R. Fil.Iași, 1959, 10, 1, 129.

În turbarea umană se constată același proces de autosterilizare ca și la animale. În timp ce la oamenii nevaccinați țesutul cerebral a titrat între $DL_{50}=10^{-4,5}$ - $10^{-5,0}$, la cei vaccinați, care au făcut totuși turbarea, virulența creierului nu a atins decât valorile $DL_{50}=10^{-1,3}$ - $10^{-2,5}$. Intrucît s-a exclus posibilitatea intervenției unor tulpini naturale atenuate, aceste titrări joase traduc procesul de autosterilizare la vaccinați.

218. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU La rage ne serait-elle pas une maladie curable ? La Presse Médicale, 1959 62, 331.

Sînt făcute considerații asupra infecției rabice autosterilizate sau vindecate la specii animale naturale rezistente sau sensibile, asupra infecției inaparente, a septinevritei rabice și a turbării "închise". Această comportare a bolii implică necesitatea de a se renunța - în cazul turbării umane la vaccinați - la eutanasia prin morfină și de a se adopta o terapie simptomatică adecvată, ca în forma bulbară a poliomielitei.

219. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU, I.MICU Cercetări asupra mecanismului activității protectoare a serului antirabic. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 3, 297.

- 181 -

Activitatea protectoare a serului antirabic este condiționată de contactul direct dintre anticorpii rabici și virusul rabic infectant. Virusul nu este neutralizat decât atît timp cît este cu sediu extraneural; odată angajat pe sistemul nervos - faza intraneurală - acțiunea serului devine nulă. Aceste rezultate impun în clinica umană, infiltrații locale de ser direct în regiunea anatomică infectată, simultan cu seroterapia generală.

220. ACAD.ST.S.NICOLAU, B.FUHRER Cercetări asupra prezentei virusului rabic de stradă în singele iepurilor infectați experimental. Comunicare prezentată la Ses.Stiinț.Festivă a Inst.de inframicrobiologie din 17-18 august 1959.

S-a dovedit existența unei perioade viremice în infecția rabică experimentală la iepure și cobai.

Această perioadă se situează între a 4-7-a zi după inocularea pe cale intramusculară a suspensiei virulente.

Prezența virusului rabic în singele animalelor de experiență a fost dovedită histologic și biologic.

221. ACAD.ST.S.NICOLAU, L.MIRZA, P.ATHANASIU, AL.PETRESCU Se poate preciza cu ajutorul metodei reflexelor condiționate limita variabilității virusului rabic în vaccinurile antirabice formulate? Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 1, 7.

Experiența a fost făcută pe 10 grupe a câte 5 șobolani cu reflexe condiționate în prealabil elaborate. Faze grupe au fost vaccinate cu vaccin antirabic dife-rit atenuat (format 0,5°/oo, 1°/oo, 2°/oo, 4°/oo, 8°/oo, 8°/oo), celelalte grupe servind ca martori pentru reflexe, pentru virus și pentru proteina formată 0,5°/oo și 8°/oo.

- 178 -

ionilor de argint. Acest proces poate fi obținut nu numai prin electrodinizare, ci și prin amestecul suspensiei rabice virulente cu anumite săruri de argint și în special cu azotatul de argint. În soluție de 0,15% apă distilată, această din urmă sare atenuează convenabil virusul rabic fix. Adăugând suspensiei a-poase de virus "argintat" un volum egal de soluție de clorură de sodiu 18°/oo, se obține un vaccin antirabic eficient, a cărui putere imunizantă pare să fie cel puțin egală cu a altor vaccinuri antirabice preparate prin alte metode.

214. M.BABES Despre începuturile rabiologiei românești.
Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 2, 241.

Victor Babes, creatorul rabiologiei românești, a fost primul cercetător străin inițiat personal de Pasteur, la Paris (ianuarie 1886), în amănuntele vaccinării antirabice la om.

Practica lui Babes în Institutul Pasteur, i-a sugerat de la început cercetătorului român ideea de a cerceta semnele histopatologice patognomonice ale turbării, modul în care virusul rabic înaintază prin nervi, metoda atenuării virusului fix prin căldură, trepanarea prin burghiu în loc de coroană de trepan a iepurilor, trecerea mai rapidă a virusului de stradă în virus fix, prin întrebuintarea cobailor și altele.

Rabiologia română a profitat de aceste descoperiri ale lui Babes, încă de la începutul ei (6 mai 1888).

215. N.CAJAL, G.DANESCU-POPESCU Evoluția turbării experimentale și imunității antirabice sub acțiunea cortizonului. Comunicare prezentată la al II-lea Congr.al microbiologilor maghiari, Budapesta 22-26 sept. 1959.

- 179 -

Studiind la hamsteri, șoareci și iepuri, atit influența cortizonului asupra evoluției turbării cu virus de stradă sau virus fix, cit și imunitatea antirabică obținută cu virusul Flury sau cu un vaccin cu virus fix, "Babes" inactivat, s-a ajuns la următoarele rezultate:

Administrarea cortizonului la începutul infecției rabice experimentale mărește sensibilitatea animalului la acțiunea patogenă a virusului rabic de stradă și într-o măsură mai mică și a virusului rabic fix. Astfel, perioada de incubație și perioada de supraviețuire a animalelor este micșorată, diferențele fiind mult mai vizibile la hamsteri, animale ce fac în general o turbare de lungă durată.

Imunizarea antirabică a iepurilor este mai accentuată sub acțiunea cortizonului cu toate că titrul anticorpilor seroneutralizanti este mai scăzut. Se dovedește în acest fel încă odată lipsa de paralelism între gradul de imunizare inframicrobiană și anticorpii serici.

216. N.CAJAL, G.DANESCU-POPESCU Cercetări asupra imunității antirabice la iepurii vaccinați cu tulpina "Flury" sub influența cortizonului. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 4, 447.

S-a studiat starea de imunitate provocată la iepure de vaccinul cu virusul rabic avianizat, tulpina Flury, sub acțiunea acetatului de cortizon și paralel dinamica anticorpilor seroneutralizanti. Sub acțiunea hormonului întrebuintat imunogeneza este vizibil accentuată. Această influență devine mai evidentă cind cortizonul este administrat 2 zile înaintea vaccinării și apoi 2 zile concomitent cu vaccinul "Flury".

Starea de imunitate este independentă de titrul anticorpilor serici neutralizanti, care scad vizibil

- 178 -

ionilor de argint. Acest proces poate fi obținut nu numai prin electrodinizare, ci și prin amestecul suspensiei rabice virulente cu anumite săruri de argint și în special cu azotatul de argint. În soluție de 0,15% apă distilată, această din urmă sare atenuază convenabil virusul rabic fix. Adăugând suspensiei apoase de virus "argintat" un volum egal de soluție de clorură de sodiu 18%/oo, se obține un vaccin antirabic eficient, a cărui putere imunizantă pare să fie cel puțin egală cu a altor vaccinuri antirabice preparate prin alte metode.

214. M.BABES Despre începuturile rabiologiei românești.
Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 2, 241.

Victor Babeș, creatorul rabiologiei românești, a fost primul cercetător străin inițiat personal de Pasteur, la Paris (ianuarie 1886), în amănuntele vaccinării antirabice la om.

Practica lui Babeș în Institutul Pasteur, i-a sugerat de la început cercetătorului român ideea de a cerceta semnele histopatologice patognomonice ale turbării, modul în care virusul rabic înaintază prin nervi, metoda atenuării virusului fix prin căldură, tratarea prin burghiu în loc de coroană de trepan a iepurilor, trecerea mai rapidă a virusului de stradă în virus fix, prin întrebuițarea cobailor și altele.

Rabiologia română a profitat de aceste descoperiri ale lui Babeș, încă de la începutul ei (6 mai 1888).

215. N.CAJAL, G.DANESCU-POPESCU Evoluția turbării experimentale și imunității antirabice sub acțiunea cortizonului. Comunicare prezentată la al II-lea Congr.al microbiologilor maghiari, Budapesta 22-26 sept. 1959.

- 179 -

Studiind la hamsteri, șoareci și iepuri, atît influența cortizonului asupra evoluției turbării cu virus de stradă sau virus fix, cît și imunitatea antirabică obținută cu virusul Flury sau cu un vaccin cu virus fix, "Babeș" inactivat, s-a ajuns la următoarele rezultate:

Administrarea cortizonului la începutul infecției rabice experimentale mărește sensibilitatea animalului la acțiunea patogenă a virusului rabic de stradă și într-o măsură mai mică și a virusului rabic fix. Astfel, perioada de incubație și perioada de supraviețuire a animalelor este micșorată, diferențele fiind mult mai vizibile la hamsteri, animale ce fac în general o turbare de lungă durată.

Imunizarea antirabică a iepurilor este mai accentuată sub acțiunea cortizonului cu toate că titrul anticorpilor seroneutralizanti este mai scăzut. Se dovedește în acest fel încă o dată lipsa de paralelism între gradul de imunizare inframicrobiană și anticorpii serici.

216. N.CAJAL, G.DANESCU-POPESCU Cercetări asupra imunității antirabice la iepurii vaccinați cu tulpina "Flury" sub influența cortizonului. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 4, 447.

S-a studiat starea de imunitate provocată la iepure de vaccinul cu virusul rabic avianizat, tulpina Flury, sub acțiunea acetatului de cortizon și paralelul dinamicii anticorpilor seroneutralizanti. Sub acțiunea hormonului întrebuițat imunogeneza este vizibil accentuată. Această influență devine mai evidentă cînd cortizonul este administrat 2 zile înaintea vaccinării și apoi 2 zile concomitent cu vaccinul "Flury".

Starea de imunitate este independentă de titrul anticorpilor serici neutralizanti, care scad vizibil

- 176 -

209. R.PORTOCALA, P.STROESCU, N.CAJAL - Etude histo-pathologique du système nerveux végétatif dans la rage. Giorn.malatt.infett.parassit.,1957 2, 225.

În cursul turbării cu virus de stradă, autorii au pus în evidență numeroase incluzii rabice la om și la animale, în neuronii ganglionari retinieni precum și în cei din glomusul carotidian.

La animalele parțial imunizate, ganglionii vegetativi cuprind deasemenea aceste incluzii. Aceleași constatări sînt deasemenea valabile pentru microganglionii nervoși intra-parotidieni. Sistemul vago-simpatic periferic al acestor animale este virulent, ceea ce demonstrează că imunitatea nu se poate instala fără integritatea sistemului vegetativ.

Se presupune că alterațiunile descrise explică în parte tulburările vegetative și psihice întîlnite în turbare.

210. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU Cercetări asupra mecanismului de autosterilizare în turbare. Stud.cerc. științ.med., Acad.R.P.R., Fil. Iași,1958,2,331.

Encefalul șoarecilor vaccinați distruge complet in situ virusul rabic sau îi inhibează multiplicarea in vivo. Activitatea inhibitoare explică, prin ea însăși, procesul - total sau parțial - de autosterilizare a nevraxului. Creierul șoarecilor imunizați pasiv prin ser antirabic s-a arătat lipsit de această capacitate rabică. Odată ce virusul a pătruns în neuron, el se multiplică - la adăpost de anticorpii specifici circulanți - ca și cum n-ar exista imunitatea.

211. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU Phénomène d'autostérilisation et guérison dans la rage expérimentale. Ann.Inst. Pasteur, 1958, 24, 739.

- 177 -

Prin vaccinarea antirabică se prelungește perioada de incubație a turbării provocată cu ocazia infecției cerebrale de probă. În turbarea declarată, atunci cînd animalul a fost vaccinat preventiv, nevraxul se autosterilizează aproape în mod constant. Acest proces de autosterilizare poate uneori să ducă la "turbarea paralizică vindecată". În general, turbarea se comportă, la organisme parțial imunizate, ca orice altă neuroviroză antisterilizabilă și curabilă.

212. ST.DRAGANESCU, A.PETRESCU, N.DRAGANESCU Incluzii de tip Babes-Negri într-un caz de paralizie ascendentă nedeterminată etiologic în clinică. Stud. cerc.neurol., 1958, 2, 2, 161.

Intr-un caz de encefalo-mielo-radiculo-nevrită cu caracter ascendent, considerată clinic de origine virală primitivă neprecizată cu disociație albuminocitologică și fără antecedente de infectare rabică, s-au pus în evidență incluzii intracitoplasmice de tipul Babes-Negri în celulele din Cortexul cerebral, celulele Purkinje și cornul Ammon, pe lângă procese infiltrative necaracteristice în sistemul nervos.

Ipoteza unei encefalite cu incluzii de tip Dawson pare foarte puțin probabilă, diagnosticul virusologic rămînînd cel de infecțiune rabică de caracter clinic puțin obișnuit în infecțiunea umană cu virus de stradă.

213. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.DRAGANESCU, CL.NICOLAU, N.I.ION- NESCU Cercetări asupra unui nou tip de vaccin antirabic obținut sub acțiunea ionilor de argint. Stud. cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 3, 315.

Se descrie o nouă metodă de preparare a vaccinului antirabic cu virus rabic fix inactivat cu ajutorul

- 174 -

Fermi, s-a obținut o protecție netă tradusă prin supraviețuire sau prin prelungirea incubatiei și a fazei paralizante a turbării. Aceste rezultate au condus la reintroducerea, în țara noastră, a seroterapiei în turba-rea umană.

205. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU Procesul de autosterilizare în turbare. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 2, 4, 517; Congr.Nat.St.Med., Comun.neurol.,endocrinol., București 1957, 29.

La animalele tratate preventiv cu vaccinuri anti-rabice eficiente și totuși moarte cu simptome de turbare cu ocazia infecției de probă cu virus fix pe cale ce-rebrală, nevraxul se autosterilizează total ($DL_{50} = 0$) sau parțial. Comparativ, la șoarecii nevaccinați, creierul titrează $DL_{50} = 10^{-7,7} - 10^{-11,3}$. Unii dintre șoa-recii vaccinați fac o turbare de lungă durată, urmată de vindecare.

206. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU, GR.TEODOROVICI, N.STAVRI Processus d'autostérilisation dans la rage chez des animaux partiellement immunisés. Giorn.Malatt. Infett.Parassit., 1957, 2, 229.

Creierul șoarecilor cu paralizie rabică netă, care primiseră preventiv un vaccin de slabă eficacitate (14% animale rezistente la infecția de probă) a titrat la fel ca și cel al animalelor netratate, moarte de turbare, ($DL_{50} = \text{aproxim. } 10^{-6,5}$). Din contra, la animalele vac-cinate cu vaccinul Fermi (58% supraviețuiri la aceeași infecție de probă), nevraxul s-a autosterilizat în mod aproape constant.

207. ACAD.ST.S.NICOLAU, L.MIRZA-FMINET, N.CAJAL Recherches sur le rôle des centres nerveux supérieurs dans la rage expérimentale et dans le processus d'immu-

- 175 -

nisation antirabique. Giorn.malatt.infett.para-sit. 1957, 2, 2.

Se expun rezultatele a numeroase și variate expe-riențe făcute în vederea studiului turbării experimen-tale, cu ajutorul metodelor pavloviene (studiul refle-xelor condiționate, modificarea reactivității cortica-le prin agenți chimici, fizici, etc).

Datele prezentate arată net că atât în cazul in-fecției rabice, cât și în cazul procesului imunizării antirabice, imunizarea care se traduce printr-o mala-die minoră, sistemul nervos central joacă un rol impor-tant. Acest rol a fost demonstrat în special cu ajuto-rul tehnicilor pavloviene care se pretează în a pune în evidență modificările foarte precoce ale reactivității corticale provocate de infecție, modificări care apar cu mult înaintea oricărei simptomatologii clinice de-celabile.

208. ACAD.ST.S.NICOLAU, R.PORTOCALA Rage a incubation pro-longée chez les hommes vaccinés. Giorn.malatt.in-fett.parassit., 1957, 2, 2, 220; Congr.Nat.St.Med., București 1957, Comun.neurol.endocrinol., 59.

S-au studiat trei cazuri de turbare umană cu in-cubație prelungită (158 zile, 738 zile și 6 ani), apă-rută la indivizi vaccinați antirabici. Virulența tulpi-nelor izolate pe animale este destul de redusă.

La examenul microscopic al sistemului nervos, în cele trei cazuri, s-a putut observa, afară de alterări-le obișnuite, prezența incluziilor rabice caracteristi-ce în citoplasma celulelor gliale, elementelor leucoci-tare, precum și în celulele endoteliului vascular.

Aceste incluzii au fost puse în evidență de ase-menea, în interiorul nucleului celulelor gliale a neu-ronilor coarnelor lui Ammon.

- 172 -

inoculare, în primele două zile se observă o exagerare a procesului de excitație, care face loc apoi unui proces de inhibiție supraliminară: prelungirea latenței, inhibiția reflexului condiționat pozitiv și a reflexului necondiționat, reflexul mîncării și îmbunătățirea aparentă a inhibiției de diferențiere.

Tulburările activității reflex-condiționate sînt mai profunde la tipul cholerici care după vaccinare prezentase modificări mai superficiale și mai superficiale la tipul flegmatic care după vaccinare prezentase modificări mai profunde.

202. N. CAJAL, G. DANESCU-POPESCU Cercetări asupra imunizării antirabice la iepuri cu reactivitatea sistemului nervos central modificată. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3, 311. Congr.Nat.St.Med.București 1957, Comun.Sect.neurol.endocrinol., 27.

Pentru studiul imunității antirabice la animalele a căror reactivitate nervoasă a fost modificată cu ajutorul unor substanțe medicamentoase în cursul procesului de vaccinare specifică, s-a folosit ca substanță excitantă benzedrina, iar ca substanță inhibantă medinalul. Vaccinarea s-a realizat cu un vaccin cu virus fix, fenicat, preparat după metoda Fermi.

La 21 de zile de la injectarea ultimei doze de vaccin, iepurii au fost inoculați "de probă" pe cale intramusculară cu virus rabic de stradă.

Experiențele efectuate au permis să se stabilească că vaccinarea antirabică a iepurilor efectuată concomitent cu administrarea benzedrinei permite instalarea unei stări de rezistență specifică mai crescută în comparație cu martorii.

În opoziție cu aceasta, vaccinarea realizată concomitent cu administrarea medinalului este urmată de un

- 173 -

grad mai slab de imunizare în raport cu martorii.

Deosebirile semnalate nu se remarcă decât atunci cînd se folosește un vaccin cu virus atenuat și niciodată cu vaccinurile în care virusul a fost total inactivat.

203. N. CONSTANTINESCU, A. STIRBU, C. TAINDOL, A. CHEPTEA, I. STOLAN Studiu comparativ al valorii imunogene preventive a vaccinurilor antirabice fenolate, atenuate și omorite. Arh.rom.epidemiol., microbiol., Ed.Med., București, 1956, 353.

Studiul comparativ asupra activității imunizante la șoareci a patru vaccinuri atenuate sau omorite a condus la următoarele proporții de animale protejate față de infecția de probă pe cale cerebrală cu virus fix (F) sau cu virus de stradă (S):

vaccin Fermi	= 29%(F); 38%(F); 29%(F); 52%(S);
vaccin Philipps	= 21%(F); 16%(F); 30%(F); 59%(S);
vaccin omorit 72 ore la 37°	= 11%(F); 0 (F); 0 (F); 25%(S);
vaccin omorit 2 ore la 37°	= - - - 32%(S);
martori	= 0(F); 0(F); 0(F); 0(S);

204. N. CONSTANTINESCU, A. STIRBU, A. CHEPTEA, C. TAINDOL Studiu asupra activității protectoare comparative a serului antirabie și a vaccinurilor fenolate în turbarea experimentală. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3-4, 423; Giorna. Malatt.Infett.e parassit. 1957, 2, 231.

În experimentări pe 1408 animale de diferite specii s-a constatat că vaccinul antirabie Fermi nu conferă nici o protecție atunci cînd este administrat după infecție intramusculară cu virus de stradă. Prin administrarea serului imun, singur sau asociat cu vaccinul

- 170 -

prezența lor certifică diagnosticul de turbare.

198. N.CONSTANTINESCU, M.DUCA, E.DUCA, A.CHEPTEA Turbarea paralică experimentală vindecată sau autosterilizată la animale parțial imunizate. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 6, 1-2, 9.

La șoareci și la șobolani vaccinați antirabic cu vaccin Fermi sau cu vaccin "katadinizat" (M.Duca și E. Duca) s-a prelungit perioada paralică a bolii până la 9-16 zile, în loc de 1-2 zile cît este observată la martori. Prin această prelungire a fenomenelor clinice se permite organismului parțial imunizat să se apere contra virusului rabic infectant, nevraxul se autosterilizează, uneori animalul supraviețuiește ("turbarea paralică vindecată").

199. N.CONSTANTINESCU, A.STIREU, A.CHEPTEA, C.TAINDEL Influența schemei de tratament în vaccinarea antirabică înainte și după infecție. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 6, 3-4, 375.

În vaccinarea preventivă, aplicată la șoareci și șobolani prin scheme de tratament cu doze reduse de vaccin Fermi (6 doze la interval de două zile, în total 0,37-0,40 g substanță nervoasă/kg corp) s-a obținut o stare de imunitate mai accentuată decît prin schema de tratament intensiv (21 doze zilnice, în total 10,5 g/kg corp).

Tratamentul intensiv, fără a inhiba complet procesul imunogenetic, apare inutil și net defavorabil în vaccinarea antirabică.

200. G.DANIELESCU, L.MIRZA - Modificări ale activității nervoase superioare observa-

- 171 -

te la șoarecii albi în urma vaccinării antirabice și a inoculării ulterioare cu virus rabic de stradă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 6, 1-2, 55.

S-au studiat modificările activității nervoase superioare la șoarecii cărora le fuseseră elaborate reflexe condiționate motorii alimentare și care au fost ulterior vaccinați antirabic și apoi inoculați cu virus rabic de stradă. Modificările activității nervoase superioare care apar după vaccinare sînt foarte reduse în comparație cu acele care apar după inocularea cu virus viu neatenuat. După inoculare, din primele 48 de ore în activitatea reflex-condiționată se observă instalarea unei stări de inhibiție supraliminară manifestată prin prelungirea perioadei de latență, prelungirea duratei fugii de declanșarea excitantului condiționat pozitiv, prelungirea timpului necesar ingerării alimentelor și ameliorarea aparentă a inhibiției de diferențiere. La martori nu apare nici una din aceste modificări.

201. L.MIRZA-EMINET, J.SAMUEL, E.NASTAC, C.IACOB - Activitatea reflex-condiționată la cîini în timpul vaccinării și inoculării ulterioare cu virus rabic de stradă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 6, 1-2, 65.

Au fost elaborate reflexe condiționate salivare alimentare la patru cîini, după care animalele au fost vaccinate cu vaccin antirabic și la 34 zile după aceea inoculate cu virus rabic de stradă. Între a 13-22 zi apar modificări ale activității reflex-condiționate, de tipul inhibiției supralimare. Aceste modificări apar în zilele de instalare a maximului de rezistență controlată prin probe biologice. Ele apar mai repede dar sînt mai superficiale la tipul cholerici, și mai tîrziu dar sînt mai profunde la tipul flegmatic. După

- 168 -

dea, și că scoarța cerebrală reacționează înaintea oricărui alt organ, în cazul unei maladii. Modificările reflexelor indică instalarea unui proces de inhibiție supraliminară în activitatea corticală; mărirea perioadei de latență, inhibiția reflexului condiționat motor, prelungirea timpului de mâncare, îmbunătățirea aparentă a inhibiției de diferențiere. Animalele la care aceste modificări s-au instalat mai brusc, au avut un sfârșit letal, cele la care s-au instalat mai lent au supraviețuit inoculării.

196. P.STROESCU, R.PORTOCALA, I.ADERCA, G.DANIELESCU.
Cercetări asupra septinevritei în "turbarea închisă". Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 409.

S-a întreprins un studiu experimental și histopatologic în problema septinevritei în "turbarea închisă" S-a urmărit simultan virulența, precum și leziunile produse de virusul rabic inoculat animalelor, care în prealabil au fost incomplet imunizate antirabic.

Experiențele au demonstrat că virusul rabic are o afinitate inițială pentru sistemul nervos vegetativ, atât periferic cât și central, astfel, parotida, simpaticul și parasimpaticul sînt mai des virulente decît nervii periferici senzitiv-motori sau chiar nevraxul. Examenul anatomo-patologic arată în sistemul vegetativ periferic o mare intensitate a proceselor inflamatorii rabice, precum și prezența unui mare număr de corpi Babeș-Negri. În nevrax, leziunile inflamatorii se produc la nivelul centrilor vegetativ din jurul ventriculului III, bulb sau măduvă. În ganglionii spinali se pune în evidență un proces inflamator de intensitate medie și incluzii rabice. Nervii senzitiv-motori sînt fără leziuni aparente.

Cunoscînd rolul sistemului nervos vegetativ în elaborarea imunității și în funcțiunile de apărare ale

- 169 -

organismului, se poate explica, în urma constatărilor făcute, dificultatea instalării imunității în turbare, atât în cursul bolii declarate, cît și după vaccinarea antirabică, ținînd seama că acest sistem este cel mai vulnerabil față de agresivitatea virusului rabic.

197. N.CAJAL, S.MATEFSCU Diagnosticul rapid al turbării cu ajutorul microscopului de contrast de fază. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 6, 1-2, 35; Giorn.di Malattie Infettive e parassit. 1957, 2.

Dat fiindcă problema unui diagnostic rapid al turbării este de foarte mare importanță, în special pentru precizarea conduitei față de începerea tratamentului antirabic, și cum metodele propuse pînă în prezent au, pe lîngă unele mici avantaje și aspecte criticabile, s-a urmărit găsirea unui tehnici mai rapide de diagnostic. În acest scop autorii, și-au fixat atenția asupra metodei microscopiei în contrast de fază, metodă ce permite examinarea preparatelor necolorate. Rezultatele obținute au fost excelente, iar pentru realizarea lor este necesar un timp extrem de scurt: de la recoltarea fragmentului de nevrax de la animalul suspect și pînă la examinarea microscopică nu trec decît 15 minute. Fixarea este făcută la cald în amestec Dubosq-Brasil-Bouin sau formol 10% iar secționarea este făcută la microtomul de gheață la grosimea de 20-50 μ. Urmează o trecere rapidă prin alcool absolut și toluol iar montarea se face în balsam de Canada. Secțiunile astfel preparate sînt examinate la microscopul cu contrast de fază cu obiectivul de imersie după ce în prealabil s-au identificat cu un obiectiv mic straturile cornului lui Ammon și în special stratul central piramidal în care incluziile Babeș-Negri se găsesc în abundență.

Identificarea incluziilor Babeș-Negri este cît se poate de ușoară chiar pentru un ochi neexperimentat iar

- 166 -

perioada de incubație de la 11 zile la martori, la 14,4 zile la șobolani tratați, permițând chiar supraviețuirea unui animal din 10 inoculate.

Influența stării de inhibiție este mai evidentă în cazurile în care somnul precede infecția cerebrală.

192. P. STROESCU, L. MIRZA Modificări ale activității nervoase superioare la șoarecii inoculați cu vaccin antirabic. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 4, 3-4, 367.

S-au studiat modificările activității nervoase superioare la șoarecii albi inoculați cu vaccin antirabic cărora li se elaborează în prealabil reflexe condiționate motorii alimentare. După inoculare activitatea nervoasă superioară se modifică în primele 24-48 de ore. Aceste modificări denotă instalarea unui proces de inhibiție supraliminară manifestată prin prelungirea latenței, inhibiția reflexelor condiționate pozitive și adăugarea inhibiției interne. Unele reflexe necondiționate (reflexul de apărare și de orientare) sînt mai accentuate, ceea ce denotă o oarecare eliberare a regiunilor subcorticale de sub influența frenatoare a scoarței. Modificările activității reflex condiționate durează în medie 16-20 zile după care reflexele revin la normal.

193. N. CONSTANTINESCU, A. TOMA, R. DINU Cercetări experimentale asupra imunității numită "naturală" a cîinelui în infecția rabică. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitolog., 1954, 2, 3-4, 269.

La 5% cîini, din 160 examinați, care s-au arătat refractari la inoculări repetate de virus rabic pe cale cerebrală, anticorpii serici rabici ai au fost fie absenți, fie la titruri joase, iar țesutul nervos nevirulent în vivo. Intrucît s-a reușit să se imunizeze cobaiul prin administrări repetate de doze subrabigene

- 167 -

de virus de stradă, imunitatea "naturală" a cîinelui a fost interpretată ca traducînd, în realitate, o imunitate cîpătată activ prin contactul cu virusul de stradă în zone de enzootie rabică.

194. N. CONSTANTINESCU, C. DRAGOMIR, E. DUCA, M. DUCA, GR. TEO - DOROVICI Tulpini de virus rabic izolate în Moldova. Activitate patogenă, capacitate de fixare și calități antigenice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 291.

Din cele 43 de tulpini de virus rabic de stradă 17 izolate de la animale și 26 de la oameni, tratați antirabic sau netratați - niciuna, nici chiar cele izolate de la cazuri umane considerate ca "insuccese de tratament", nu s-a comportat ca tulpini de virus "renforțat". Singurele cauze ale acestor insuccese la oamenii corect tratați cu vaccin fenolat "omorit" prin încălzirea timp de 72 de ore la 37° au fost puse fie pe seama metodei de vaccinare, fie a incapacității individuale de reactivitate imunogenă a organismului. Înregistrarea primului din acești doi factori a condus la noi cercetări în urma cărora s-a introdus, în țara noastră, vaccinul Fermi clasic.

195. L. MIRZA, E. NASTAC, C. IACOB Influența virusului rabic de stradă asupra activității nervoase superioare la șobolani albi. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 359.

S-au elaborat reflexe condiționate motorii alimentare la șobolani, după care animalele au fost inoculate cu virus rabic de stradă. În primele 24-48 de ore după inoculare apar modificări evidente ale activității reflex-condiționate, modificări ce nu se observă la martorii inoculați cu creier normal, ceea ce denotă că incubarea în turbare este cu mult mai scurtă decît se cre-

- 164 -

Rezultatele experiențelor au arătat modificări ale perioadei de incubatie. In comparație cu martorii cari au sucumbat după o perioadă medie de 14 zile, la loturile la care excitantii au fost aplicați separat, această perioadă a fost de 21-23 zile iar la lotul la care s-au asociat cei doi excitanți (termic-injecția de lapte), această perioadă a fost de 37 zile.

Se conchide că pentru fiecare din cei doi excitanți aplicați separat, răspunsul cortexului se manifestă printr-o creștere a reacțiilor de apărare, care nu depășește totuși un anumit prag.

In cazul cind se utilizează simultan cei doi excitanți după tehnica de elaborare a reflexelor condiționate, reflexul de apărare este mult mai puternic. Acest rezultat este datorit pe de o parte sumării excitanților și răspunsurilor de apărare ale scoarței și pe de altă parte, mecanismului de inducție negativă al stereotipului dinamic, în prealabil fixat.

189. R.DINU, C.LACOB, E.NASTAC Rezistența la turbare a șobolanilor cu epilepsia reflexă experimentală, Bul. științ. Acad. R.P.R., Sect. St. Med., 1953, 2, 1, 97.

S-a inoculat virusul rabic de stradă unui lot de 33 șobolani pe cale periferică. 9 din acești șobolani prezentau crize de epilepsie reflexă produsă prin excitație auditivă, 7 prezentau doar o excitație motorie, la 7 șobolani s-a provocat electroșoc, iar 10 au servit ca martori.

După 32 zile de la inoculare nici unul din șobolani ce au prezentat accese epileptice reflexe, nu a făcut maladia. Din ceilalți 24 șobolani, 66 au prezentat paralizii rabice între a 14 și a 26-a zi.

Se conchide că epilepsia reflexă mărește rezistența naturală, nespecifică, a șobolanilor față de virusul rabic.

- 165 -

190. ACAD. ST. S. NICOLAU, I. ADERCA, G. DANIELESCU, P. STROESCU. Studiul evoluției turbării cu virus de stradă la șobolani în stare de somn condiționat. Bul. științ. Acad. R.P.R., Sec. St. Med., 1953, 2, 1, 9.

Pentru a înlătura substratul toxic care există în somnul prin narcoză, s-a fixat la o serie de șobolani un somn reflex, condiționat cu ajutorul cloralhidratului și luminei. După fixarea reflexului condiționat, șobolanii au fost inoculați periferic cu virus rabic de stradă și împărțiți în 3 loturi.

Din rezultatele obținute reiese că în timp ce la lotul la care s-a produs stingerea reflexului, numărul animalelor moarte a atins proporția 3/5, cifră egală cu a animalelor martore, iar la lotul la care injecțiile cu apă fiziologică înlocuieseră injecțiile cu cloralhidrat raportul animalelor moarte de turbare a atins cifra de 2/5, la lotul la care injecția de cloralhidrat alterna cu injecții de apă fiziologică proporția mortalității prin turbare a fost de 1/4.

Aceste date dovedesc rolul scoarței cerebrale în procesele de reactivitate ale organismului și demonstrează posibilitatea de modificare a evoluției boalelor infecțioase prin inhibarea reactivității corticale.

191. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CONSTANTINESCU, M. DUCA Cercetări asupra influenței somnului provocat în infecția rabică experimentală, Bul. științ. Acad. R.P.R., Sect. St. Med., 1953, 2, 2, 229.

Intr-o serie de experimentări pe șobolani, s-a studiat influența exercitată de somnul prelungit asupra evoluției turbării experimentale.

Rezultatele obținute au arătat că somnul provocat cu medinal are o influență evidentă asupra evoluției infecției rabice la șobolan, reușind să prelungească

.. 162 ..

185. N.CAJAL, S.MATEESCU - Corpi Băbes - Negri intranucleari. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 3-4, 200.

Experimentind cu o tulpină de virus rabic de stradă cu incubatie lungă (21-25 zile pe cale intracerebrala și 47-53 zile pe cale musculară), s-a constatat la trei iepuri pe lângă numeroase incluzii citoplasmice, foarte rare incluzii situate atât în nucleul unor neuroni, cât și în nucleul unor gliocite, incluzii prezente câte una-două-trei într-un nucleu, cu dimensiuni de aproximativ 1-3 μ, cu aspect mai mult sau mai puțin omogen, înconjurate de un halo caracteristic. Incluziile nucleare apăreau colorate cu metoda Mann - de altfel ca și cele citoplasmice - în nuanțe variate de la albastru la roșu.

Pe baza acestor observații, se conchide că incluziile rabice nu mai pot fi încadrate în grupul "cyto-oykon", ci în cel "cyto-kario-oykon", incluziile citoplasmice predominând.

186. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.M.CONSTANTINESCU, A.TOMA, I.ADERCA, E.DUCA, M.DUCA Infectia rabică experimentală prin virus fix "nervotrop". Stud.cerc.infra-microbiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 3-4, 47.

S-a studiat activitatea rabigenă pe cale periferică, a tulpinii de virus rabic fix, modificată prin adaptare la encefalul spermefilului (Citellus Citellus) și encefalul șobolanului. Această tulpină are virulența foarte mărită și devine deosebit de agresivă, provocând paralizia rabică la 20% din iepuri și 42% din cobaii inoculați pe cale subcutanată, 100% la șobolani, 75% la iepuri și 37% la cîinii inoculați pe cale intraperitoneală; 100% la șobolani, 50-60% la iepuri pe cale musculară, și înșirșit 70% la cobai și 57% la șobolani pe cale dermică.

- 163 -

187. P.STROESCU Cercetări asupra formațiunilor "Babes-Koch" din turbarea de stradă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 1-2, 89.

Cercetări experimentale și histologice, au arătat că formațiunile granulare descrise de Babes în celulele nervoase ale animalelor moarte cu turbare de stradă, prezintă o realitate histologică. Ele se prezintă sub 3 aspecte: formațiuni pulverulente, apropiate de dimensiunile virusului, stabilite de Babes și mai târziu de Remlinger prin metoda ultrafiltrării, formațiuni corpusculare slab acidofile care conțin 1-5 granulații mici, mai rezistente la decolorarea argentică decît masa corpusculară și formațiuni cu aspecte arborescente, foarte argentofile. Formațiunile granulare și corpusculare nu pot fi identificate cu însuși virusul viu, dar reprezintă stadii evolutive către formarea corpiilor Babes-Negri. Aceste formațiuni sînt numeroase în celulele animalelor infectate cu virus de stradă provenit și adaptat la altă specie, și frecvența lor descrește în cursul adaptării pe aceeași specie.

Aceste formațiuni reprezintă expresia morfologică a gradului de rezistență celulară la acțiunea virusului rabic.

188. N.CAJAL, S.MATEESCU, EL.LISSIEVICI, M.CEPELEANU Evoluția turbării cu virus rabic de stradă la iepuri supuși acțiunii unor excitanți (căldură-lapte) de trebuință izolați și asociați. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 1-2, 79.

S-a studiat pe un număr de 26 iepuri modul de reacțiune al organismului față de virusul rabic de stradă după o injecție de lapte sau după excitarea termică a tegumentelor precum și după asocierea celor doi excitanți.

- 160 -

o infecție netransmisibilă, omul sau animalul nu mai au salivă virulentă, deci o adevărată "turbare închisă".

Septinevrita negativă și turbarea închisă consecutivă au fost puse în evidență la 86% dintre animalele și oamenii vaccinați și totuși morți de turbare, în comparație cu proporția de 20% înregistrată în turbarea la nevaccinați.

Fenomenul a fost explicat prin imunitatea tisulară a sistemului nervos periferic, câpătată prin vaccinare, care împiedică dispersiunea centrifugă a virusului de stăpăd din nevrax în sistemul nervos periferic, de unde septinevrita negativă și turbarea închisă, netransmisibilă prin salivă.

182. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CONSTANTINESCU, C. DRAGOMIR Turbarea cu incubatie lungă la oameni vaccinați. Stud. cerc. iframicrobiol., 1950, 1, 1-2, 17.

Sint descrise două cazuri de turbare la oameni corect tratați cu vaccin antirabic, dar care au făcut totuși boala după perioade lungi de incubatie, de respectiv 158 și 758 de zile.

Datele experimentale au arătat că insuccesul tratamentului antirabic nu a fost datorit nici existenței unor variante antigenice diferite de virus de stradă și nici unor tulpini de virus "întărit".

183. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CONSTANTINESCU, C. DRAGOMIR Studiu asupra leziunilor histologice din encefalu animalelor de experiență în infecția rabică inaparentă. Stud. cerc. iframicrobiol., 1950, 1, 1, 223.

Prin cercetări experimentale și prin examene histopatologice, a fcs pusă în evidență "infecția rabică inaparentă". Desi simptomele rabice sint absente iar animalele infectate cu doze subrabigene supraviețuesc, totuși în această infecție inaparentă există chiar du-

- 161 -

pă 3-4 luni leziuni de degenerescență oxifilă a neuronilor encefalici, incomparabil mai intense decit în turbarea letală, în care predomină - datorită evoluției scurte a bolii - procesul inflamator.

Virusul rabic fix sau de stradă a intrat în conflict latent cu neuronul, determinind reacția de degenerescență celulară oxifilă, compatibilă cu starea aparentă de sănătate.

Alteratiile celulare, observate în infecția rabică inaparentă, explică starea de imunitate tisulară cerebrală constatată de Nicolau și de alți autori în turbare.

184. P. STROESCU - Prezența incluziilor rabice în glemusul carotidian la omul și animalul mort de turbare. Stud. cerc. iframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, 1-4, 117.

Cercetările histopatologice întreprinse asupra pieselor obținute din cazurile umane sau de la animale moarte în urma turbării cu virus de stradă au arătat în glemusul intercarotidian următoarele:

În citoplasma celulelor nervoase ganglionare din grosimea plexului nervos periglandular, sau în celulele ce constituiesc microganglionii simpatici, se pun în evidență incluzii rabice.

Deasemenea se găsesc aceste formațiuni și în rarele celule ganglionare ce se întind în interiorul glandei intercarotidiene și plexul interglomerular.

În celulele glandulare propriu zise, virusul rabic a putut fi pus în evidență, sub forma de incluzii, într-un caz uman.

În infecția rabică celulele glandei intercarotidiene sint în stare de hiperfuncțiune datorită fie prezenței virusului, fie incitației nervilor aferenți infectați.

- 158 -

177. N.CONSTANTINESCU Date noi în profilaxia turbării.Rev. St.Med., 1950, 11, 819.

Referat general asupra problemei profilaxiei specifice și nespecifice a turbării la om și la animale.

178. N.CONSTANTINESCU, A.TOMA, C.DRAGOMIR Procesul negri-genetic și alterațiunile neuronului în turbare.An. Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1950, 2, 15, 345.

Studiul morfopatologic al alterațiilor celulare și al procesului incluziogenetic a arătat că nu există nici un raport între frecvența corpiilor lui Babes-Negri și intensitatea procesului degenerativ din neuroni. Acest din urmă proces interesează atât nucleul, cit și citoplasma neuronului, iar frecvența lui apare condiționată de durata fazei paralitice a turbării. Natura specifică a alterațiilor celulare a fost confirmată la șobolanul, specie animală ai cărei neuroni reacționează printr-un proces incluziogenetic masiv, chiar în turbarea cu virus fix.

179. ACAD.ST.S.NICOLAU, M.V.BABES "Corpii lui Babes-Negri" iar nu "Corpii lui Negri". Știința românească are prioritate în descoperirea incluziilor. Bul.științ. Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1950, 2, 9, 1075.

Se aduce dovadă că încă din 1893 în prima ediție a "Manualului de terapie a bolilor infecțioase", publicat de prof.Penzolt și editat de Casa Fischer din Jena, Victor Babes a descris incluziile rabice din citoplasma celulei nervoase, sub forma unei "mici vacuole conținând un corpuscul hialin", cu 10 ani deci înaintea lui Negri.

Se dovedește astfel că Babes este și primul autor care a descoperit și a dat o interpretare justă incluziilor rabice.

În concluzie, se cere ca aceste formațiuni să fie

- 159 -

denumite în viitor "Corpii lui Babes Negri", iar nu "Corpii lui Negri", termen necorespunzător adevărului științific.

180. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CONSTANTINESCU, C.DRAGOMIR, E.PUIU Vaccinarea antirabică a cîinelui cu virus fix atenuat prin alcool metilic și emulsionat în oleu mineral.An.Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1950, 2, 18, 461.

Vaccinul oleat, preparat cu virus rabic fix, atenuat prin alcool 50%, deși patogen pentru calea cerebrală, se arată inofensiv pentru calea peritoneală și musculară. Imunitatea pe care o determină este solidă; toți iepurii și toți cîinii vaccinați s-au arătat imuni față de infecția de probă efectuată pe cale musculară cu virusul de stradă (toți iepurii martori și 6 din 7 cîini martori infectați pe aceeași cale au făcut turbarea), iar 2 din 5 cîini și 3 din 6 șobolani au rezistat la proba cerebrală, care a omorît toate animalele martore.

181. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CONSTANTINESCU, C.DRAGOMIR, E.PUIU Studiu comparativ al septinevritei și al "turbării închise" la animale și oameni rabici, vaccinați și nevaccinați. An.Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1950, 2, 20, 617.

Cercetările întreprinse pe șapte cazuri umane de turbare și pe 54 de animale infectate experimental cu virus de stradă au arătat că septinevrita rabică, tradusă prin prezența virusului în nervii periferici, este negativă la vaccinați. Ca urmare, virusul de stradă, deși prezent în encefal, totuși nu mai dispersează centrifug, prin intermediul nervilor, spre a contamina glandele salivare.

La vaccinați, turbarea clinic aparentă a devenit

- 158 -

177. N.CONSTANTINESCU Date noi în profilaxia turbării.Rev. St.Med., 1950, 11, 819.

Referat general asupra problemei profilaxiei specifice și nespecifice a turbării la om și la animale.

178. N.CONSTANTINESCU, A.TOMA, C.DRAGOMIR Procesul neigricetic și alterațiunile neuronului în turbare.An. Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1950, 2, 15, 345.

Studiul morfopatologic al alterațiilor celulare și al procesului incluziogenetic a arătat că nu există nici un raport între frecvența corpiilor lui Babeș-Negri și intensitatea procesului degenerativ din neuroni. Acest din urmă proces interesează atât nucleul, cit și citoplasma neuronului, iar frecvența lui apare condiționată de durata fazei paralizante a turbării. Natura specifică a alterațiilor celulare a fost confirmată la spermofil, specie animală ai cărei neuroni reacționează printr-un proces incluziogenetic masiv, chiar în turbarea cu virus fix.

179. ACAD.ST.S.NICOLAU, M.V.BABES "Corpii lui Babeș-Negri" iar nu "Corpii lui Negri". Știința românească are prioritate în descoperirea incluziilor. Bul.științ. Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1950, 2, 9, 1075.

Se aduce dovadă că încă din 1895 în prima ediție a "Manualului de terapie a bolilor infecțioase", publicat de prof.Penzolt și editat de Casa Fischer din Jena, Victor Babeș a descris incluziile rabice din citoplasma celulei nervoase, sub forma unei "mici vacuole conținând un corpuscul hialin", cu 10 ani deci înaintea lui Negri.

Se dovedește astfel că Babeș este și primul autor care a descoperit și a dat o interpretare justă incluziilor rabice.

În concluzie, se cere ca aceste formațiuni să fie

- 159 -

denumite în viitor "Corpii lui Babeș Negri", iar nu "Corpii lui Negri", termen necorespunzător adevărului științific.

180. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CONSTANTINESCU, C.DRAGOMIR, E.PUIU Vaccinarea antirabică a ciinelui cu virus fix atenuat prin alcool metilic și emulsionat în oleu mineral.An.Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1950, 2, 18, 461.

Vaccinul oleat, preparat cu virus rabic fix, atenuat prin alcool 50%, deși patogen pentru calea cerebrală, se arată inofensiv pentru calea peritoneală și musculară. Imunitatea pe care o determină este solidă; toți iepurii și toți ciinii vaccinați s-au arătat imuni față de infecția de probă efectuată pe cale musculară cu virusul de stradă (toți iepurii martori și 6 din 7 ciini martori infectați pe aceeași cale au făcut turbarea), iar 2 din 5 ciini și 3 din 6 șobolani au rezistat la proba cerebrală, care a omorât toate animalele martore.

181. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CONSTANTINESCU, C.DRAGOMIR, E.PUIU Studiu comparativ al septinevritei și al "turbării închise" la animale și oameni rabici, vaccinați și nevaccinați. An.Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1950, 2, 20, 617.

Cercetările întreprinse pe șapte cazuri umane de turbare și pe 54 de animale infectate experimental cu virus de stradă au arătat că septinevrita rabică, tradusă prin prezența virusului în nervii periferici, este negativă la vaccinați. Ca urmare, virusul de stradă, deși prezent în encefal, totuși nu mai dispersează centrifug, prin intermediul nervilor, spre a contamina glandele salivare.

La vaccinați, turbarea clinic aparentă a devenit

- 156 -

173. G.DANESCU-POPESCU, N.CAJAL Evoluția herpesului experimental la iepurii tratați cu Cortizon. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 1, 71.

Experimentând cu tulpina 5433 a virusului herpetic, pe iepurii tratați cu cortizon un timp diferit, se conchide că infecția herpetică experimentală la această specie animală este mult agravată sub acțiunea acetatului de cortizon.

Influența hormonului suprarenal este mai evidentă atunci când infectarea animalului se face pe cale corneeană.

Examenul microscopic pune în evidență, la animalele tratate cu cortizon, în comparație cu martorii, o diminuare a reacției infiltrative, o accentuare a coloniilor de virus, cu diminuarea numărului de incluzii caracteristice.

174. M.IANCONESCU, I.ADERCA Virusul herpetic în culturi de celule. Leziuni celulare produse de virusul herpetic pe culturi de celule amniotice și embrionare umane. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 4, 487.

Efectul citopatogen produs de virusul herpetic în culturi celulare amniotice și embrionare umane, prezintă aspecte asemănătoare cu leziunile produse de acest virus în organism.

Aspectul efectului citopatogen este destul de caracteristic încât să permită punerea unui diagnostic preactiv și rapid de virus herpetic urmând a se confirma prin seroneutralizare.

Diseminarea virusului herpetic se face atât prin trecerea lui directă de la o celulă la alta, cât și prin răspândirea sa prin mediul de cultură.

175. R.PORTOCALA, V.VELICHOV, Y.COPELOVICI Asupra evoluției acidului desoxiribonucleic intranuclear în timpul

- 157 -

- infecției herpetice experimentale a neuronului. Rev.Sci.Med., 1959, 2, 100.

Se pleacă de la premiza că multiplicarea virusului herpetic ar necesita o parte din nucleoproteină și ar determina stimularea sintezei acidului desoxiribonucleic. Cercetările au fost făcute pe iepuri inoculați intracerebral cu virusul herpetic. Secțiunile obținute din encefal au fost colorate prin metoda Mann și Feulgen.

În perioada primelor faze ale infecției, s-a pus în evidență cantități infinitesimale de acid desoxiribonucleic în coloniile de virus nuclear. Pe măsură ce se accentuează modificările citologice, acidul nucleic se acumulează în colonia virotică în detrimentul resturilor de cromatină. Cantitatea de acid desoxiribonucleic crește în interiorul incluziilor care apar în colonia de virus. Acest fapt se poate datora pe de o parte alterării metabolismului normal celular care tinde spre o stimulare a sintezei acidului nucleic și pe de altă parte antrenării reziduiilor de cromatină în cursul incluziogenezei.

Turbare

176. R.PORTOCALA, N.CAJAL Prezența corpiilor lui Negri în neuronii reținei în turbarea naturală cu virus de stradă. Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1949, 1, 891.

Virusul rabic de stradă în diseminarea sa centrifugă dă naștere la apariția corpiilor lui Negri în neuronii ganglionarei și retinei. Aceste formațiuni nu au putut fi regăsite în corneele examinate, probabil din cauza cantității minime de germeni ce ajung pe cale septinevritică într-un mediu puțin favorabil dezvoltării virusului rabic.

- 154 -

lui de bacteriofagie și cel determinat de pătrunderea și multiplicarea virusului herpetic în neuronii iepurelui infectat experimental.

169. R. PORTOCALĂ, V. BOERU, R. CAPRĂRU Cercetări asupra hiperglicemiei herpetice experimentale. (Hiperglicemia și hipoglicemia provocate). Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 2, 3, 341.

Se studiază evoluția hiperglicemiei și hipoglicemiei provocate, în cursul hiperglicemiei experimentale a iepurelui declanșată prin inocularea intracerebrală a virusului herpetic. Hiperglicemia provocată a fost obținută prin administrarea glucozei pe cale orală, hipoglicemia prin injecții subcutane de insulină. Evoluția glicemiei a fost urmărită cu ajutorul microreacției Hagedorn-Jensen. În aceste condiții se poate constata cum curbele obținute la animale care în urma infecției herpetice au prezentat o hiperglicemie marcată, diferă de curbele obținute la animalele martore. Reactivitatea animalelor infectate experimental diferă de aceea a animalelor martore cu atât mai mult cu cât glicemia herpetică este mai accentuată. Aspectul curbelor pledează pentru o apropiere între răspunsul iepurilor herpetizați și aceea a indivizilor umani cu hiperglicemie, supuși probelor de hiperglicemie și hipoglicemie provocate.

170. I. SAMUEL - Modificări electroforetice în serul iepurilor infectați experimental cu virus herpetic. Comunicările Acad. R.P.R. 1958, 2, 11, 1221.

Se expun rezultatele electroforezelor serurilor de la 14 iepuri inoculați experimental cu virus herpetic, suşa Bruxelles (5 pe corneea scarificată și 9 pe cale cerebrală).

Determinările electroforetice au fost făcute cu aparatul L.K.30, iar curbele au fost interpretate după

- 155 -

metoda lui P. Cazal și G. Carli, obținându-se curbe de gradient de tip Tiselius.

La animalele inoculate pe corneea scarificată se constată o scădere a raportului albumino-globulinic concretizată printr-o creștere notabilă a beta globulinelor cu o scădere constantă a albuminelor și modificări minime în proporția alfa și gamma globulinelor, care în general se mențin în limitele inițiale.

La animalele inoculate pe cale cerebrală, se constată modificări asemănătoare însă de intensitate mai mică. La acest lot gamma globulinele după ce prezintă o netă tendință la scădere încep să crească ușor.

171. I. ADERCA, M. IANCONESCU Cercetări asupra virusului herpetic în culturi embrionare și amniotice umane. Comun. prezentată la al II-lea Congr. microbiol. maghiari, Budapesta 22-26 sept. 1959.

Se face o însumare a datelor obținute și prezentate în lucrările anterioare publicate de autori în țară asupra virusului herpetic în culturi celulare.

172. M. CEFLEANU, N. CAJAL Cercetări asupra transmiterii herpesului la hamsterul auriu (Cricetus auratus). Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 12, 3, 349.

În două experiențe efectuate pe 51 hamsteri și 8 iepuri cu două tulpini de virus herpetic (P 5433 și Brux.) hamsterul auriu s-a dovedit a fi o specie animală sensibilă la infecția experimentală cu virus herpetic.

Calea cerebrală și intranasală se dovedesc a fi foarte sensibile, în timp ce inoculările subcutanate, intramusculare și intraperitoneale sînt ineficace.

Infecția experimentală herpetică a hamsterului se traduce morfo-patologic printr-o meningoencefalită tipică, însoțită constant, în cazul inoculărilor intranasale, de o bronhopneumonie de tip interstițial.

- 152 -

Malatt. Infett. Parass. 1957, 2.

În scopul transformării virusului herpesului recidivant în virus al herpesului simplex prin adaptarea virusului recidivant pe creier de iepuri, au fost făcute experiențele cu două tulpini de virus recoltate de la doi bolnavi prezentând un herpes recidivant aritmic. Lichidul vezicular virulent recoltat de la unul din acești bolnavi a fost inoculat, după scarificare, pe tegumentele a 4 persoane, din care 2 au prezentat rezultate pozitive, deoarece au făcut puseuri de herpes recidivant. În același timp, același lichid virulent a fost inoculat pe cornele de iepure.

Creierul unuia din acești iepuri, mort de encefalită herpetică, a fost punctul de plecare a 6 pasaje cerebrale, în serie, tot pe iepuri.

Creierul de la al 6-lea pasaj a servit pentru inocularea tegumentară a 4 persoane, din care 2 au prezentat rezultate pozitive: erupții de herpes simplex.

O altă experiență asemănătoare făcută cu lichid vezicular de la alt caz de herpes recidivant a dat rezultate identice, dovădindu-se că prin pasaje repetate pe creier de iepure, virusul herpesului recidivant s-a transformat în virus al herpesului simplex.

167. R. PORTOCALA, N. CAJAL, E. LIESIEVICI Hiperglicemie experimentală herpetică. Congr. Mat. St. Med. București 1957, Comm. Sect. neurol. endocrinol., 62.

S-a studiat influența infecției experimentale cu virus herpetic asupra curbei glicemiei iepurilor, după inocularea lor atât pe cale cerebrală, și pe cale tegumentară. Din datele obținute apare evident că iepurii inoculați cu virus herpetic prezintă o creștere a glicemiei care în perioada preletală înregistrează valori maxime.

Rezultă din aceste experiențe că introducerea virusului herpetic în organismul iepurelui prin inoculare

- 153 -

centrală sau periferică, antrenează localizarea germelor și în centrul glicoregulatori, unde provoacă excitarea sau chiar lezarea neuronilor cu apariția consecutivă a hiperglicemiei. Aceste leziuni sînt ireversibile la cazurile cu sfîrșit letal și reversibile în cazurile autosterilizate nemortale.

Se face o analogie între aspectele obținute în infecția experimentală herpetică a iepurilor și cele din diabetul uman clinic și se discută posibilitatea originii herpetice a acestei maladii.

168. R. PORTOCALA, V. VELICHOV, Y. COPELOVICI Cercetări citochimice în herpesul experimental (Acidul dezoxiribonucleic). Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 2, 149.

Autorii pornesc de la premiza că multiplicarea virusului herpetic ar necesita o parte din nucleoproteina nucleară și ar determina o stimulare a sintezei acidului dezoxiribonucleic. Cercetările au fost făcute pe iepuri inoculați pe cale intracerebrală cu virusul herpetic. Secțiunile obținute din encefal au fost colorate cu metoda Mann și Feulgen.

În timpul primelor faze ale infecției se pun în evidență cantități infime de acid dezoxiribonucleic în interiorul plăjelor nucleare de virus. Pe măsură ce alterațiunile citologice se accentuează, acidul nucleic se acumulează în colonia de virus în detrimentul resturilor de cromatină. Cantitatea de acid dezoxiribonucleic crește în interiorul incluziunilor care apar în sinul coloniei de virus. Acest fapt ar fi datorit pe de o parte vicierei metabolismului celular normal care înclină spre o stimulare a sintezei acidului nucleic, iar pe de altă parte antrenării substanțelor cromatice reziduale în timpul incluziogenezei. Constatările obținute permit să se stabilească o analogie între mecanismul stimulării sintezei acidului dezoxiribonucleic în cursul fenomenului

- 150 -

S-a studiat curba glicemiei pe un lot de 15 iepuri inoculați pe corneea cu virus herpetic și s-a constatat la 9 din ei creșterea acestei curbe concomitent cu apariția keratitei și encefalitei caracteristice. Glicemia a prezentat o curbă ascendentă care a continuat să crească pînă la moartea animalelor.

Rezultate asemănătoare au fost obținute și pe un alt lot de 9 iepuri cari au fost inoculați pe cale intracerebrală cu virus herpetic, simptomele de encefalită herpetică evoluind paralel cu creșterea curbei glicemiei.

Se face o apropiere între hiperglicemia obținută în condițiuni experimentale și diabetul uman și se emite ipoteza unei etiologii inframicrobiene a diabetului - care ar putea fi produs fie de virusul herpetic, fie de un alt virus capabil să modifice metabolismul glucidic.

163. N.CAJAL, R.DINU, S.MATRESCU, G.POPESCU Evoluția neuroinfecției herpetice experimentale la iepuri cu reactivitatea sistemului nervos central modificată. Comunicările Acad.R.P.R., 1953, 2, 9-10, 341.

Studiul comparativ al evoluției herpesului experimental la iepuri cu reactivitatea sistemului nervos central modificată a permis să se constate că perioada de incubare este mult mai scurtă la animalele supuse electroșocurilor repetate, și ușor prelungită la cele la care reactivitatea sistemului nervos central a fost inhibată cu hidrat cloral.

Rezultatele obținute arată importanța rolului scoarței cerebrale în procesul de apărare al organismului contra agenților inframicrobieni.

164. ACAD.ST.S.NICOLAU, G.MARINESCU Sur la possibilité d'une prophylaxie paraspecificque dans la poliomyélite

- 151 -

par l'héerpétisation expérimentale. Comun. prezentată la al IV-lea Simp.int.polic., Bologna, sept. 1956.

Din cercetări anterioare s-a putut vedea cum modalitățile de reacțiune ale organismului infectat spontan cu virusul poliomielitice, față de inocularea herpetică experimentală (durata și aspectul erupției) variază net o atenuare progresivă a sensibilității obișnuite față de virusul inoculat; această atenuare care începe în cursul celei de a doua luni de poliomielită, se transformă mai tirziu într-o rezistență fermă.

Sprijinindu-se pe ipoteza posibilității dezvoltării unei stări refractare paraimunizare contra poliomielitei în urma unei imunizări herpetice se sugerează herpetizarea indivizilor expuși contaminării. Această profilaxie paraspecifică a bolii lui Heine-Medin ar putea fi executată paralel cu vaccinația specifică.

165. N.CAJAL, C.BABA Acțiunea vitaminei C în neuroinfecția herpetică experimentală. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 2, 1, 23.

Vitamina C administrată pe cale intramusculară la iepuri inoculați pe cale corneeană cu virus herpetic, acționează diferit în conformitate cu legea dozelor mari și mici a lui Danielopolu, întrucât în doză mică se prelungească perioada de viață a animalelor inoculate experimental, iar în doză mare se scurtează perioada bolii, comparativ cu martorii.

Mecanismul de producere al acestor diferențe pare să rezide în stimularea producerii acetilcholinei și a gamaglobulinelor.

166. ACAD.ST.S.NICOLAU, G.BAIMUS, N.CAJAL, Transformarea experimentală a virusului herpetic recidivant în virusul herpesului simplex. Giorna.

- 148 -

iepure normal, ce a stat câteva zile în aceeași cușcă cu un iepure inoculat cu virus herpetic pe cale corneeană. Animalul neinoculat a prezentat la aproximativ o lună după ocabitarea cu iepurele inoculat cu virus herpetic, o cataractă matură a cristalinului drept și o cataractă polară posterioară, incipientă, a cristalinului stâng.

Pentru a se dovedi contagiul de cușcă, contagiu în urma căruia animalul a făcut o boală herpetică subclinică consecutiv căreia s-a imunizat, iepurele a fost inoculat cu virus herpetic pe corneea stângă. După 21 zile de la inoculare, când animalele martore muriseră cu kerato-encefalită herpetică, iepurele cu cataractă care supraviețuise, este sacrificat, iar creierul s-a supus examenului histopatologic. Pe secțiuni colorate cu metodele Nissl, Spielmeyer și Mann, s-a găsit tabloul unei meningoencefalite herpetică vechi în emisfera stângă, ote un ramoliment în cortexul occipito-calcarin și în axul cornului lui Ammon; în emisfera dreaptă, dispariții parțiale ale celulelor piramidale și deșerturi celulare în cornul lui Ammon; la nivelul zonei entorinale a lobului piriform, incluzii herpetică.

Cataracta matură, ca și cea incipientă, pot fi rezultatul turburărilor trofice provocate de leziunile descrise, fapt care ar putea îndreptăți o eventuală reprezentare corticală a troficității cristalinului.

160. ACAD. A. KREINDLER, N. CAJAL, I. OLTEANU Ațiunea injectiei intracerebrale de telur în encefalita herpetică experimentală a iepurelui. Bul. științ. Acad. R. P. R., Sect. St. Med., 1951, 2, 1, 239.

În scopul stabilirii modului în care encefalita herpetică experimentală a iepurelui este influențată de evoluția paralelă a unei encefalite toxice de tipul encefalitei telurice, s-a studiat efectul injectiei in-

- 149 -

tracerebrale de telur negru metalic în plină infecție nevtraxică herpetică.

În urma experiențelor efectuate, s-a stabilit că injectia suspensiei de telur negru metalic 1% în mică cantitate (0,10 ml), în creierul iepurilor în plină infecție nevtraxică herpetică prelungește evoluția bolii determinând uneori chiar vindecarea animalului. Inoculările de transmitere în continuare a virozei prin inoculări intracerebrale, pornind de la creierul acestor iepuri, au dat rezultate negative, dovedindu-se existența unui proces de autosterilizare.

Injectia intracerebrală a unei cantități mai mari de suspensie de telur (0,25 ml) produce moartea animalelor în următoarele 24-36 ore. Pasagiile intracerebrale a emulsiiilor de creier provenite de la acești iepuri dau constant rezultate pozitive.

Din punct de vedere histopatologic, la prima categorie de animale se întâlnește un mai mare număr de incluzii caracteristice.

161. R. PORTOCALA, N. CAJAL, E. LISSIEVICI Hiperglicemie consecutivă encefalitei herpetică experimentale a iepurelui. Comunicările Acad. R. P. R., 1951, 1, 507.

Encefalita herpetică experimentală a iepurelui, consecutivă inoculării sub-durale, este urmată de o creștere importantă a glicemiei. Aceasta începe a crește din a doua zi după inoculare atingând cifrele maxime în ziua morții animalului. Apa fiziologică și suspensia de creier normal nu produc nici o modificare în curba glicemiei. Glicozuria este absentă la animalele herpetizate.

162. N. CAJAL, E. LISSIEVICI Evoluția glicemiei în infecția herpetică experimentală a iepurelui. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 3, 3-4, 161.

-146-

VI

NEUROVIROZE

Herpes

157. R. PORTOCALA, N. CAJAL Alterațiuni histopatologice ale neuronilor retinei în urma infecției experimentale cu virus herpetic. Bul. științ. Acad. R.P.R. Sect. St. Med.; 1949, 1, 5, 411.

Două tulpini de virus herpetic, una neurotropă și alta dermatotropă, au fost inoculate iepurilor fie pe cornea scarificată, fie pe cale intracerebrală. Cu această ocazie s-au studiat leziunile celulare produse de virusul herpetic la nivelul retinei. Nucleii neuronilor care constituiesc lanțul de celule ganglionare sînt sediul alterațiilor caracteristice virusului herpetic cînd acesta este inoculat intracerebral. Pe cale septinevritică, inframicrobii se propagă de-a lungul nervilor optici ajungînd în retină unde se localizează în nucleii celulelor ganglionare; aici multiplicîndu-se produc adevărate colonii de germeni și incluzii tipice. Cu cît perioada de incubație a bolii experimentale este mai lungă, cu atît numărul neuronilor lezați este mai mare.

Inoculat pe cornea scarificată, virusul herpetic nu a produs nici o alterațiune histopatologică a retinei. Drumul pe care îl parcurg germeni de la cornea inoculată la retină fiind mai lung în acest caz, se explică de ce iepurii infectați pe cale corneeană nu prezintă alterațiuni herpetice ale retinei.

La lumina datelor aduse în această lucrare, se opinează că "cecitatea corticală" a iepurilor infectați experimental este datorită într-o mare măsură alterațiilor produse de virusul herpetic în retină și că unele

- 147

turburări întîlnite în patologia oculară umană, a căror etiologie nu este bine stabilită, ar putea fi explicate prin același mecanism.

158. ACAD. ST. S. NICOLAU, G. BAIMUS, N. CAJAL. Trans-formarea virusului herpesului recidivant în virus de herpes simplex prin adaptare la creierul de iepure. Stud. cerc. inframicrobiol., 1950, 1, 2, 137.

Virusul herpetic, recoltat din veziculele de la două persoane cu herpes recidivant, a servit, pe de o parte pentru a fi inoculat prin badijonaj pe pielea scarificată a 4 indivizi; 2 din aceștia au făcut după 3-4 zile un herpes cu caracter recidivant; pe de altă parte, virusul inițial a servit la inocularea unui lot de iepure, prin badijonaj pe cornea scarificată, provocînd o keratită urmată de encefalită tipică. S-au efectuat 5 pasaje succesive pe creierul de iepure, obținîndu-se o scurtare a perioadei de incubație a virusului, precum și o mărire a agresivității sale. Fragmente de creier de la ultimul pasaj au fost utilizate pentru inocularea a 5 oameni prin badijonaj, după scarificarea tegumentelor. Inocularea a fost pozitivă la 3 din cele 5 cazuri și în același timp nici o recidivă de erupție herpetică nu a putut fi observată la aceste persoane urmărite timp de 8 luni, iar herpesul dezvoltat prezenta simptomatologia herpesului simplex. Prin adaptare la sistemul nervos central al iepurelui virusul herpesului recidivant se comportă, prin urmare, ca tulpinile ordinare de herpes simplex.

159. N. CAJAL, R. DINU, P. STROESCU Virus herpetic și cataracta la iepure. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, 1, 163.

Asemănător cazurilor semnalate de Nicolau și Kopciowska în 1931, se descrie un caz de cataractă la un

- 144 -

- tulpinile antigenice I, II și III de virus poliomi-
ielitic la locuitori din București. Stud.cerc.
inframicrobiol., 1959, 10, 3, 281.
147. E.Opreșcu - Studiu anatomicopatologic al poliomi-
elitelor la șoarece. Leziunile sistemului
reticulo-endotelial. Stud.cerc.inframicrobiol.,
1959, 10, 3, 341.
- Coxsackie
148. T.Sfarț, I.Friedman, S.Dumitrescu, I.Samuel, T.Sân-
dulescu - Tulpini de virus Coxsackie izo-
late de la bolnavii de poliomi-
elită paralizantă din
București. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol.,
parazitol., 1955, 8, 1-2, 51.
149. B.Dan, T.Sfarț, I.Friedman - Virusul
Coxsackie izolat de la bolnavii de poliomi-
elită paralizantă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol.,
parazitol., 1956, 7, 1-2, 51.
150. R.Portocală - Proteino-
grama electroforetică
a mușchilor șoarecilor noi născuți. Modificări sur-
venite în cursul infecției cu virusul Coxsackie.
Comun.Acad.R.P.R. 1957; 7, 2, 1085; Riv.dell'Ist.
Sieroterap.Italiano, 1958, 22, 2, 107.
151. I.Samuel, N.Drăgănescu, S.Dumitrescu -
Recherches sur les virus du groupe Coxa-
ckie. Giorn.Malattie Infett. parass., Ed.Minerva
Medica, 1957, 2.
152. S.Mateescu, N.Cajal, Y.Copelovici, R.Căpraru - Infecția
clinică aparentă cu virus Coxsackie (A_2) la șoare-
cele alb adult supus iradierii cu raze X. Stud.
cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958,
2, 4, 463.
153. I.Samuel, N.Drăgănescu, S.Dumitrescu -
Prezența virusului Coxsackie în afecțiuni
celinice cu caracter diferit. Stud.cerc.inframi-
crobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 2, 193.

- 145 -

154. N.Cajal, S.Mateescu, Y.Copelovici, E.Păcuraru - Transmi-
tarea virusului Coxsackie (A_2) la șoarecele alb
adult tratat cu P^{32} . Comunicările Acad.R.P.R.
1959, 2, 1, 81.
155. N.Cajal, S.Mateescu, Y.Copelovici - Susceptibility of
adult mice to the Pathogenic Action of Coxsackie
Virus following ionizing Irradiation (Y and β)
Acta Virologica 1959, 3, 107.
156. R.Portocală - Images électrographiques des myofibrilles de
souriceaux nouveaux-nés au cours de l'infection à
virus Coxsackie. Riv.dell'Ist.Sieroter.Italiano,
1959, 24, 4, 263.

INDEX BIBLIOGRAFIC

Poliomielita

131. Acad.St.S.Nicolau, A.Stroe, Gh.Marinescu, P.Sterescu, Gr.Lăzărescu - Herpes și poliomieliță. Paraimunitatea antiherpetică provocată la om de infecția poliomielițică. Posibilitatea unei profilaxii paraspecificice în poliomieliță prin herpetizarea experimentală. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 1, 121.
132. Acad.St.S.Nicolau, T.Hornetz, R.Dinu, S.Mateescu, M.Sepeanu-Firică - Studiul histopatologic al poliomielitei anterioare acute, leziunile sistemelor sensitive periferice și centrale. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, 1-4, 131.
133. N.Cajal, El.Lissievici-Opreșcu - Cercetări asupra anticorpilor seroneutralizanti față de virusul poliomielițic II (Lansing) la locuitorii din București. Al III-lea Simp.Europ.Polio., Zurich, 1955, 63 și Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 1-2, 57.
134. N.Cajal, N.Drăgănescu - Acțiunea "Largactil"-ului în poliomieliță experimentală a șoarecelui cu virusul II (Lansing). Lucrările celei de a II-a Sesi. științ. I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 92.
135. G.Marinescu, N.Drăgănescu, I.Turco, I.Fridman, V.Ciurezu, P.Roman - La pneumonie interstitielle dans la poliomyélite. Presse Médicale, 1956, 64, 94, 2207.
136. N.Cajal - Vaccinarea antipoliomielițică în stadiul ei actual. "Viața medicală", 1957, 3, 31.
137. N.Cajal, El.Opreșcu, G.Dănescu-Popescu - Cercetări asupra anticorpilor neutralizanti antipoliomielițici II. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 8, 2, 201.
138. G.Marinescu, I.Turco, V.Ciurezo, N.Drăgănescu - La miocardite poliomielițice. Minerva Medica, 1957, 48, 49, 1080.
139. G.Marinescu, I.Turco, V.Ciurezo, N.Drăgănescu - La myocardite poliomyélitique (étude anatomo-clinique). La Semaine des Hôpitaux, 1957, 20/3, 330.
140. I.Aderca, M.Ianculescu - Cultivarea virusurilor poliomielițice pe culturi de celule amiotice umane. Modificări morfologice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 3, 4, 435.
141. St.Draganescu, A.Petrescu, N.Drăgănescu, O.Botez, S.Călimanvici, Gherasimescu - Paralizia bulbară poliomielițică letală la o gravidă. Leziunile substanței reticulate la mamă. Examenul anatomo-patologic al creierului fetal. Stud.cerc.neurol., 1958, 8, 195.
142. Gh.Marinescu - Leziuni renale în formele grave de poliomieliță (Nefrită poliomielițică). Comun.prezentată la Conf.interregională asupra poliomielitei, Vatra Dornei, 22-23 mai 1958 și la a II-a Sesi. a Inst.Polio.Acad.St.Med.U.R.S.S., Moscova, 19-21 iunie 1958.
143. G.Marinescu - Lésions hépatiques au cours des formes graves de poliomyélite (Hépatite poliomyélitique). Quelques déductions histopathologiques et thérapeutiques. Comun.prezentată la a V-a Conf.europ. de polio., Madrid, sept.1958 și a III-a Conf.a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct.1958.
144. G.Marinescu, D.Sărățeanu, E.Nastac, E.Opreșcu, B.Fuhrer - Reacții hepatice determinate de anumite virusuri parapoliomielițice în urma inoculării în vena portă a iepurelui. Comun.prezentată la a III-a Conf. a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct. 1958.
145. Acad.St.S.Nicolau - Date și considerațiuni asupra relațiilor de paraimunitate dintre poliomieliță și herpes. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 3, 293.
146. N.Cajal, I.Aderca, M.Ianculescu, El.Opreșcu, A.Bircă - Incidența anticorpilor seroneutralizanti față de

- 140 -

155. N. CAJAL, S. MATESCU, Y. COPELOVICI Susceptibility of adult mice to the Pathogenic Action of Coxsackie Virus following ionizing Irradiation (X and β). Acta Virologica 1959, 2, 107.

Se studiază în cerșetări efectul radiațiilor (roentgen și beta) asupra sensibilizării șoarecilor albi adulți în greutate de 14-18 gr la acțiunea patogenă a virusului Coxsackie tip 2 grupa A, inoculat după iradiere.

Iradieră era executată extern sau intern. Pentru iradierea externă (raze roentgen) se întrebuița o doză de 600 r, produsă de un aparat Therapix la 180 kv, 10 mA filtru 0,5 mm Cu, distanță 40 cm., localizator 24x24 cm timp de 15 minute.

Pentru iradierea internă (raze beta) se întrebuița Na_2HPO_4 cu P^{32} injectat intraperitoneal, cu o activitate de 50 μ C.

Se conchide că iradierea externă cu raze roentgen sau internă cu fosfor radioactiv injectat intraperitoneal, sensibilizează șoarecele alb adult la acțiunea patogenă a virusului Coxsackie A₂ inoculat intracerebral.

Paralizile și boala mortală apăreau la 82% din șoareci în cazul iradierii cu raze beta (P^{32}) sau 66% din șoareci în cazul iradierii cu raze roentgen.

Martorii din experiență aveau o mortalitate între 0 și 0,8%.

Virusul a putut fi pus în evidență, în organele și țesuturile animalelor iradiate, un timp mult mai îndelungat decât la animalele neiradiate.

156. R. PORTOGALA Images électroniques des myofibrilles des souriceaux nouveaux-nés au cours de l'infection à virus Coxsackie. Riv. dell'Ist. Sieroter. Italiano, 1959, 24, 4, 265.

Studiu cu ajutorul microscopului electronic al

modificărilor evolutive care apar în miofibrilele șoarecilor noi născuți, în cursul infecției cu virusul Coxsackie (grupul A), a arătat următoarele:

Hernierea actomiozinei la nivelul striatiunilor Z cu dispariția striatiunilor N și omogenizarea segmentului Q, urmată de degenerescența hialină în fazele înaintate ale bolii în cursul căreia singurele formațiuni puse în evidență sînt mitocondriile. Se notează de asemenea fragilitatea exagerată a miofibrilelor, o abundență marcată a fibrilelor de collagen, iar în faza precomatoasă apariția miofibrilelor de regenerare.

- 138 -

țiuni paralizice mortale este virusul Coxsackie. Studiind persistența virusului în câteva organe și țesuturi (creier, pancreas, mușchi etc.) ale animalelor iradiate sau neiradiate, autorii constată că virusul persistă timp mai îndelungat la animalele iradiate decât la șoarecii martori neiradiati.

Titrarea virusului în organele animalelor iradiate și neiradiate a arătat o multiplicare mai intensă a virusului în țesuturile șoarecilor iradiați cu raze X.

Se ridică problema unei eventuale utilizări în experiențele cu virusul Coxsackie a șoarecilor adulți iradiați.

153. I. SAMUEL, N. DRĂGĂNESCU, S. DUMITRESCU -
Prezența virusului Coxsackie în afecțiuni clinice cu caracter diferit. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 193.

S-au izolat 10 tulpini de virus Coxsackie din materiile fecale provenite de la 186 de bolnavi, internați în clinica de boli contagioase din București în perioada noiembrie 1954-iunie 1956, cu diagnosticul de poliomieliță, meningită, herpangină, gripă și, în patru cazuri, contacti de poliomieliță.

La două din aceste tulpini, separarea și identificarea probei infecțioase nu a fost posibilă.

Din cele 8 tulpini, două au fost izolate de la 2 copii care prezentau clinic o poliomieliță paralizică cu evoluție benignă; o tulpină a fost izolată de la un copil contact de poliomieliță în cursul epidemiei din vara anului 1955; trei tulpini au fost izolate de la 2 copii și un adult cu diagnosticul clinic de meningită aseptică sau meningo-encefalită și, în sfârșit, două de la doi copii cu diagnosticul clinic de herpangină.

Din punct de vedere anatomo-patologic, numai una din cele 10 tulpini izolate, a produs leziuni minime în țesutul muscular și modificări discrete în sistemul nervos central. Restul de nouă tulpini au produs leziuni masive în țesutul muscular fără alterări ale sistemului nervos central.

154. N. CAJAL, S. MATEESCU, Y. COPELOVICI, E. PACURARU Transmiterea virusului Coxsackie (A_2) la șoarecele alb adult tratat cu P^{32} . Comunicările Acad. R.P.R. 1959, 2, 1, 81.

Dorind a stabili dacă iradierea internă cu raze beta poate influența sensibilitatea șoarecilor adult la acțiunea patogenă a virusului Coxsackie (A_2), tulpina care în mod normal nu este patogenă pentru șoarecele adult, s-au inoculat la șoarecele alb adult, care în prealabil a fost injectat cu o soluție izotonică de P^{32} (Na_2HPO_4) într-o doză calculată pentru o activitate de 50 μ C, pe cale intracerebrală 200 DL₅₀ dintr-o suspensie de virus Coxsackie (A_2).

Din experiențele efectuate se constată că iradierea internă cu raze beta emise de fosforul radioactiv (P^{32}), reușește să sensibilizeze șoarecele alb adult la acțiunea patogenă a virusului Coxsackie (A_2), virus patogen în mod obișnuit numai pentru animalele nou născute.

După introducerea intraperitoneală a soluției radioactive de Na_2HPO_4 (P^{32}), inocularea pe cale cerebrală a virusului Coxsackie (A_2) produce la 81,8% din animale o boală paralizică, mortală, cu persistența mai îndelungată a virusului în unele organe și țesuturi (creier, pancreas, splină, rinichi, mușchi) comparativ cu martorii.

Aceste rezultate s-ar datora, unei modificări a rezistenței organismului animal sub acțiunea razelor beta și unei multiplicări mai intense a virusului Coxsackie în organismul animalelor tratate cu P^{32} .

- 136 -

țiuni paralizante mortale este virusul Coxsackie. Studiind persistența virusului în câteva organe și țesuturi (creier, pancreas, mușchi etc.) ale animalelor iradiate sau neiradiate, autorii constată că virusul persistă timp mai îndelungat la animalele iradiate decât la șoarecii martori neiradiați.

Titrarea virusului în organele animalelor iradiate și neiradiate a arătat o multiplicare mai intensă a virusului în țesuturile șoarecilor iradiați cu raze X.

Se ridică problema unei eventuale utilizări în experiențele cu virusuri Coxsackie a șoarecilor adulți iradiați.

153. I. SAMUEL, N. DRĂGANESCU, S. DUMITRESCU -
Prezența virusului Coxsackie în afecțiuni clinice cu caracter diferit. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 193.

S-au izolat 10 tulpini de virus Coxsackie din materiile fecale provenite de la 186 de bolnavi, internați în clinica de boli contagioase din București în perioada noiembrie 1954-iunie 1956, cu diagnosticul de poliomieliță, meningită, herpangină, gripă și, în patru cazuri, contacti de poliomieliță.

La două din aceste tulpini, separarea și identificarea probei infecțioase nu a fost posibilă.

Din cele 8 tulpini, două au fost izolate de la 2 copii care prezentau clinic o poliomieliță paralizică cu evoluție benignă; o tulpină a fost izolată de la un copil contact de poliomieliță în cursul epidemiei din vara anului 1955; trei tulpini au fost izolate de la 2 copii și un adult cu diagnosticul clinic de meningită aseptică sau meningo-encefalită și, în sfârșit, două de la doi copii cu diagnosticul clinic de herpangină.

Din punct de vedere anatomo-patologic, numai una din cele 10 tulpini izolate, a produs leziuni minime în țesutul muscular și modificări discrete în sistemul nervos central. Restul de nouă tulpini au produs leziuni masive în țesutul muscular fără alterări ale sistemului nervos central.

154. N. CAJAL, S. MATEESCU, I. COPELOVICI, E. PACURARU Transmisia virusului Coxsackie (A_2) la șoarecele alb adult tratat cu P^{32} . Comunicările Acad. R.P.R. 1959, 2, 1, 81.

Dorind a stabili dacă iradierea internă cu raze beta poate influența sensibilitatea șoarecilor adult la acțiunea patogenă a virusului Coxsackie (A_2), tulpina care în mod normal nu este patogenă pentru șoarecele adult, s-au inoculat la șoarecele alb adult, care în prealabil a fost injectat cu o soluție izotonică de P^{32} (Na_2HPO_4) într-o doză calculată pentru o activitate de 50 μ C, pe cale intracerebrală 200 DL₅₀ dintr-o suspensie de virus Coxsackie (A_2).

Din experiențele efectuate se constată că iradierea internă cu raze beta emise de fosforul radioactiv (P^{32}), reușește să sensibilizeze șoarecele alb adult la acțiunea patogenă a virusului Coxsackie (A_2), virus patogen în mod obișnuit numai pentru animalele nou născut.

După introducerea intraperitoneală a soluției radioactive de Na_2HPO_4 (P^{32}), inocularea pe cale cerebrală a virusului Coxsackie (A_2) produce la 81,8% din animale o boală paralizică, mortală, cu persistența mai îndelungată a virusului în unele organe și țesuturi (creier, pancreas, splină, rinichi, mușchi) comparativ cu martorii.

Aceste rezultate s-ar datora, unei modificări a rezistenței organismului animal sub acțiunea razelor beta și unei multiplicări mai intense a virusului Coxsackie în organismul animalelor tratate cu P^{32} .

- 136 -

cunoscută - constituie argumente pentru a se afirma etiologia Coxsackie a sindroamelor paretice, de tip poliomielitice descrise mai sus.

150. R. PORTOCALA Proteinograma electroforetică a mușchiului șoarecilor noi născuți. Modificări survenite în cursul infecției cu virusul Coxsackie. Comun. Acad. R.P.R. 1957, 2, 2, 1085; Riv. dell'Inst. Sieroterap. Italiano, 1958, 22, 2, 107.

S-au întreprins un studiu electroforetic al fracțiilor proteice extrase din mușchii scheletici ai șoarecilor nou născuți comparativ cu studiul acelor proteine extrase de la șoareci nou născuți infectați cu virusul Coxsackie.

Acest studiu a permis stabilirea existenței a trei fracții proteice, diferite în ceea ce privește viteza lor de migrare, provizoriu numit "a", "b", "c".

În cursul infecției experimentale cu virusul Coxsackie se remarcă o creștere a proporției fracției "b", simultan cu o scădere a proporției fracției "c".

151. I. SAMUEL, N. DRAGANESCU, S. DUMITRESCU - Recherches sur les virus du groupe Coxsackie. Giorn. Malattie Infett. parass., Ed. Minerva Medica, 1957, 2.

S-au izolat 10 sușe de virus Coxsackie inoculând la șoarecii noi născuți suspensii de materii fecale provenite de la bolnavii ce prezentau afecțiuni diverse: poliomielită paraltică, meningită aseptică, mialgii, herpangină, gripă etc.

Din punct de vedere anatomic-patologic, una din sușe care prezintă o perioadă de incubatie mai lungă decât celelalte, provoacă modificări histologice ale sistemului nervos; celelalte nu produc decât altera-

- 137 -

ții masive ale țesutului muscular.

Se încearcă să se stabilească relații etiologice între prezența virusului Coxsackie în scaun și unele manifestări clinice ca poliomielita paraltică, meningitele aseptice și herpangina.

152. S. MATESCU, N. CAJAL, Y. COPELOVICI, R. CAPRANU Infecția clinică aparentă cu virus Coxsackie (A₂) la șoarecele alb adult supus iradierii cu raze X. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 4, 463.

S-a urmărit efectul iradierii cu raze X asupra sensibilității șoarecelui alb adult la acțiunea patogenă a unui virus Coxsackie din grupul A.

Iradierea s-a efectuat cu un aparat Therapix la o distanță de 40 cm, cu un localizator de 24/24 cm, timp de 13 minute, fiecare animal primind într-o singură ședință doza totală de 600 r, la 180 KV, 10 mA, filtru 0,5 mm Cu.

Șoarecii albi adulți au fost supuși iradierii cu o doză mică de raze X (600 r), iar apoi au fost inoculați pe cale intracerebrală sau intramusculară cu o suspensie de virus Coxsackie (A₂) conținând 200 ID₅₀. Aceeași diluție de virus a fost inoculată paralel și la animale adulte neiradiate.

Experiențele efectuate au arătat că 66% din animalele iradiate și inoculate cu virus pe cale cerebrală fac maladia paraltică mortală. Restele patologice efectuate arată că agentul etiologic al acestei afec-

-134 -

embrionare umane obținute prin tripsinizare, studii - du-se 137 de seruri; 80,3% au prezentat anticorpi pen- tru cel puțin un tip de virus poliomieltic, iar 19,7% au fost negative. Din serurile pozitive 31,8% au fost pozitive pentru un singur tip imunologic de virus po- liomieltic, 35,4% bipozitive și 32,7% au fost tripozi- tive. Grupele de vîrstă tinădă prezintă 2 etape: între 1-3 luni persistența anticorpilor materni la 87%, iar de la 4-6 luni, incidența scade la 14%, pentru ca în- tre 7-12 luni anticorpii să fie aproape total absenți(5%)

Începînd de la vîrsta de 1 an incidența anticorpilor crește vertiginos în special pentru tipul I, ajungînd la 100 % în grupa de vîrstă 1-2 ani, procent la care se menține pînă la 20 ani. Se preconizează începerea vaccinării antipoliomielitice de la vîrsta de 3 luni în loc de 6 luni.

147. E.OPRESCU Studiu anatomopatologic al poliomielitei cu virusul Lansing la șoarece. Leziunile sistemului reticulo-endotelial. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 3, 341.

Au fost studiate leziunile endoteliilor capila- relor și venelor cerebrale în poliomieltita experimen- tală a șoarecelui. Observațiile au fost făcute pe un lot de 20 șoareci albi, inoculați intracerebral cu 100 DL₅₀ virus poliomieltic II (Lensing, tulpina Armstrong), care au fost sacrificați la apariția primelor fenomene de boală. S-au constatat modificări precoce ale endo- teliilor vasculare, care constau în turgescența nucleu- lor endoteliali, hiperemia acestor nucleu, modifica- rea formei celulare și uneori detașarea acestor celule de peretele capilar, elementele respective putînd fi decelate în parenchimul perivascular.

Leziunile observate sînt interpretate ca o urma- re directă a acțiunii virusului poliomieltic asupra elementului endotelial mezodermic.

-135 -

Coxsackie

148. T.SPART, I.FRIEDMAN, S.DUMITRESCU, I.SAMUEL, T.SAN- DULESCU - Tulpini de virus Coxsackie izo- late de la bolnavi de poliomieltită paraltică din București. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1959, 9, 1-2, 51.

În octombrie 1954, s-au izolat două tulpini de virus Coxsackie prin inocularea la șoareci noi născuți a unor suspensii de materii fecale recoltate de la 12 bolnavi spitalizați în clinica de maladii contagioase din București.

Bolnavii de la care s-a reușit izolarea acestor tulpini prezentau semne clinice de poliomieltită paralitică. Examenul anatomo-patologic dovedește că cele două tulpini de virus Coxsackie izolate sînt de tip G-Dal- lardf.

149. B.DAN, T.SPART, I.FRIEDMAN - Virus - ul Coxsackie izolat de la bolnavii cu poliomi - lită paraltică. Stud.cerc.inframicrobiol., micro- biol., parazitol., 1956, 7, 1-2, 51.

Se discută relațiile care există între virusul Coxsackie și diferite sindroame neurologice, inclusiv sindroamele paraltice de tipul poliomieltic.

Se descriu două cazuri clinice (paralizie facia- lă periferică izolată și tetrapareză flască cu atinge- rea perechei a VI-a) în care s-a găsit virusul Coxa- kie în scaune și care au prezentat un titru ridicat al anticorpilor anticoxsackie, decelate prin reacția de seroneutralizare.

Antagonismul aparent, pe plan epidemiologic și experimental, dintre virusul Coxsackie și virusul polio- mieltic ca și raritatea relativă în R.P.R. a infecții- lor cu virus Coxsackie - virus a cărui ubicuitate este

- 132 -

(mortale) de poliomieliță într-un procentaj variind între 70-80%.

Aceste leziuni hepatice sînt reprezentate prin: leziuni degenerative grave (în general degenerescență grasă), infiltrații inflamatorii limfoplasmocitare sau limfohistiocitare, inter, peri sau chiar intralobulare, hipertrofie și multiplicare a celulelor reticulo-endotheliale, discrete reacții conjunctivale și importante turburări vasculare (stază și în special edem).

Se presupune că prin consecințele sale fiziopatogenice existența unei hepatite în cursul poliomieliței agravează mult prognosticul formelor ascendente sau respiratorii.

Trebuie să se încerce și să se acorde, în afară de reanimare și de tratamentele uzuale bine cunoscute și o terapeutică protectoare a ficatului.

144. G.MARINESCU, D.SARATEANU, E.NASTAC, E.OPRESCU, E.FUHRER
Reacții hepatice determinate de anumite virusuri parapoliomielitice în urma inoculării în vena portă a iepurelui. Comun.prezentată la a III-a Conf.a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct. 1958.

După inocularea virusurilor MM și Coxsackie în vena portă la iepure, sub anestezie și prin laparotomie, s-a putut observa prezența de leziuni hepatice interstițiale (reacția celulelor reticulo-endotheliale și infiltrații limfocitare în spațiul portal) care reprezintă mecanismul de apărare al organismului.

Se menționează rolul jucat de celulele Kupffer în bolile datorite virusurilor MM și Coxsackie.

145. ACAD.ST.S.NICOLAU Date și considerațiuni asupra relațiilor de paraimunitate dintre poliomieliță și herpes. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 3, 293.

- 133 -

Cu ajutorul inoculărilor tegumentare de herpes în diferite stadii ale poliomieliței, s-a căutat să se determine influența stării de imunitate antipoliomielitică asupra herpesului experimental și, în al doilea rînd, influența infecției herpetice asupra evoluției poliomieliței.

Marele număr de rezultate negative, cu începerea de la a doua lună de la începutul poliomieliței, probează o rezistență inițială antierpetică, întărită de o paraimunitate determinată de instalarea imunității antipoliomielitice.

Acest fapt probează neîndoielnic că în poliomieliță, afară de starea refractară specifică față de virusul poliomieltic (imunitate) se instalează de asemenea și o rezistență, nespecifică, eterologă (para-imunitate) față de virusul herptic.

S-a demonstrat, de asemenea, că vaccinarea antipoliomielitică cu vaccin Salk produce o rezistență a organismului față de herpesul recidivant aritac.

Para-imunitatea între herpes și poliomieliță ridică problema dacă herpetizarea experimentală nu ar putea juca un oarecare rol în campania antipoliomielitică, mai ales acolo unde vaccinarea antipoliomielitică nu e posibilă din cauza lipsei vaccinului.

146. N.CAJAL, I.ADERCA, M.IANCONESCU, EL.OPRESCU, A.BIRCA
Incidența anticorpilor seroneutralizanti față de tulpinile antigenice I, II și III de virus poliomieltic la locuitori din București. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 3, 281.

S-a studiat incidența anticorpilor antipoliomielitici seroneutralizanti, la locuitori din București care nu au fost vaccinați sau care nu au făcut forme clinice de poliomieliță.

Seroneutralizarea s-a făcut în culturi de celule

- 130 -

cu seamă, tropismul său cardiac, reprezintă elementul cel mai important în declanșarea miocarditei poliomielitice.

140. I. ADERCA, M. IANCONESCU Cultivarea virusurilor poliomielitice pe culturi de celule amniotice umane. Modificări morfologice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 4, 435.

Efectul citopatogen este identic ca aspect morfologic la toate cele 3 tipuri de virus poliomieltic. Leziunile inițiale apar în citoplasmă sub forma unor vacuole de dimensiuni variate. Într-o formă mai înaintată, leziunea cuprinde și nucleul și nucleolul. Aceștia degenerază iar cromatina se adună în grunji mari.

În faza finală celulele se condensează sub forma unor elemente rotunde cu citoplasmă puțin acidofilă în jurul unui nucleu picnotizat sau în stare de carioliză.

141. ST. DRAGANESCU, A. PETRESCU, N. DRAGANESCU, O. BOTEZ, S. CAIMANOVICI, GHERASIMESCU Paralizia bulbară poliomieltică letală la o gravidă. Leziunile substanței reticulate la mamă. Examenul anatomo-patologic al creierului fetal. Stud.cerc.neurol., 1958, 3, 265.

Se relatează studiul anatomo-clinic al unui caz de paralizie bulbară poliomieltică acută cu sfârșit letal în 3 zile, prin fenomene de insuficiență respiratorie la o gravidă în luna a VI-a. Examenul microscopic a arătat grave leziuni bulbare interesând nucleii nervilor cranieni și mai ales formațiunile substanței reticulate, atât în grupul nucleilor mediali cit și în grupul lateral. Moartea prin paralizie respiratorie, în acest caz, arată totuși o atingere funcțională mai mare a grupului nucleilor laterali.

- 131 -

În acest caz s-a putut examina și creierul fătului care prezenta fenomene de stază, edem perivascular și rarefacție edematoasă a țesutului din jur și chiar discrete extravazate hemactice.

142. GH. MARINESCU Leziuni renale în formele grave de poliomieltică. (Nefrită poliomieltică). Comun.prezentată la Conf.interegională asupra polio., Vatra Dornei, 22-23 mai 1958 și la a II-a Sess.științ. a Inst.Polio.Acad.St.Med.U.R.S.S., Moscova, 19-21 iunie 1958.

Examenul macroscopic a 70 cazuri de poliomieltică în majoritate cu formă ascendentă, a arătat 58 modificări ale rinichiului cu aspect predominant medular.

Studiul microscopic efectuat pe 25 cazuri, a pus în evidență leziuni importante la nivelul tuburilor, glomerulilor și interstițiului renal într-un procentaj de 47,8%.

La baza etiopatogeniei nefritei poliomielitice pare să intervină acțiunea directă a virusului poliomieltic pe celula renală, grație tropismului său și acțiunea unor factori adjuvanți, cu răsunet asupra metabolismului celulei nervoase (anoxia provocată de leziunile nervoase, vasculare, cardiace și respiratorii).

Se emite ipoteza rolului agravant al leziunilor renale în evoluția unor forme de poliomieltică.

143. G. MARINESCU Lésions hépatiques au cours des formes graves de poliomyélite (hépatite poliomyélitique) (Quelques déductions histopathologiques et thérapeutiques). Comun.prezentată la a V-a Conf.europ. de polio., Madrid, sept.1958 și a III-a Conf. a virusologilor cehoslovaci, Bratislava, 14-17 oct. 1958.

Se descrie o hepatită în cursul cazurilor grave

- 128 -

ci II. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 8, 2, 201.

Cu ajutorul unor reacții comparative de seroneutralizare cu virus poliomieltic Lansing și cu virus herpetic la indivizi care nu au avut poliomieltic în antecedente, s-a constatat existența unui frecvent paralelism între titrul anticorpilor serici antiherpetici și antipoliomielitici de tip II. Cercetări suplimentare, efectuate cu seruri de cîine pledează pentru posibilitatea existenței și a altor virusuri, care au funcțiuni antigenice comune cu virusul poliomieltic Lansing.

Datele obținute obligă a se interpreta cu prudență unele rezultate pozitive obținute în reacția de seroneutralizare cu virus Lansing la indivizii fără antecedente poliomieltice. Pe de altă parte, faptul că receptivitatea la poliomieltic și frecvența anticorpilor antipoliomielitici variază în sens invers, justifică continuarea cercetărilor privind relațiile antigenice ale virusului Lansing cu alte virusuri, pentru a se completa eventual profilaxia specifică antipoliomielitică cu o profilaxie nespecifică, de tipul herpetizării, metodă preconizată de școala românească de inframicrobiologie.

138. G.MARINESCO. I.TURCO, V.CIUREZO, N.DRAGANESCO -
La miocardite poliomieltica. Minerva Medica, 1957, 48, 49, 1080.

Prinderea cordului în cursul poliomieltic este o eventualitate de temut căci întuneacă prognosticul. La baza acestei afectări stau atât leziuni circulatorii și degenerative, cât mai ales leziuni de natură inflamatorie, ce sînt ilustrate cu documente micrografice elocvente. Aproximativ 1/2 din numărul celor de-

- 129 -

cești de poliomieltic, dintr-un număr de 32 cazuri, prezintă leziuni însemnate cardiace care au favorizat sau chiar au cauzat decesul.

139. G.MARINESCO. I.TURCO, V.CIUREZO, N.DRAGANESCO -
La myocardite poliomyelitique (étude anatomoclinique). La Semaine des Hôpitaux, 1957, 20/3, 330.

Studiul a 62 de cazuri de poliomieltic mortală - din care 32 de cazuri au fost supuse examenului microscopic - a pus în evidență existența unei miocardite acute tipice într-un procent de 46,8%; în 13 cazuri infiltrațiile limfo-poliblastice miocardice și pericardice dominau, iar în alte 2 cazuri, infiltrațiile cu poliomorfoculare erau mai marcate.

Cea mai mare incidență ca și un maximum de leziuni au fost întîlnite în general în primele zile ale maladiei (a 4-a și a 6-a zi) la adulți și la copii mai în vîrstă, în cazurile însoțite de complicații pulmonare (pneumonii interstițiale, bronhopneumonii), ori în cazurile cînd prezentau leziuni intense de perivascularitate limfocitară atingînd aproape tot sistemul nervos; deasemenea, în cazurile provenind din ultimele două valuri de epidemie care au izbucnit în țara noastră (1953, 1955).

Insuficiența cardiacă care a însoțit turburările nervoase a fost complicația decisivă în cel puțin 3 cazuri.

Se discută, pentru interpretarea patogenetică a acestor leziuni cardiace, diferiți factori care pot interveni izolat, simultan sau succesiv: tropismul virusului poliomieltic, extinderea leziunilor sistemului nervos, complicațiile pulmonare, infecțiile supradăugate, perturbațiile biochimice, starea bolii, vîrsta. Unele calități ale virusului poliomieltic și, mai

- 126 -

poliomielita experimentală a șoarecelui cu virusul II (Lansing). Lucrările celei de a II-a Ses. științ. I.M.F. București, 13-15 aprilie 1956, 92.

În 3 experiențe, la 84 șoareci inoculați pe cale cerebrală cu virusul poliomieltic de tip II (Lansing), s-a urmărit evoluția bolii experimentale sub acțiunea largactil-ului, administrat pe cale venoasă, zilnic, începând din a 4-a zi de la infectare (5 mgr/kg corp).

Din experiențele realizate, rezultă că în comparație cu martorii la care mortalitatea a fost de 100%, la animalele tratate, mortalitatea a fost relativ mai mică (85%), iar incubatia prelungită (14 zile, față de 10 zile la martori). Diferențele cele mai evidente au putut fi constatate la loturile inoculate cu diluțiile de virus de 10^{-2} .

135. G. MARINESCU, N. DRAGANESCU, I. TURCU, I. FRIDMAN, V. CIUREZU, P. ROMAN La pneumonie interstitielle dans la poliomyelite. Presse Médicale, 1956, 64, 94, 2207.

Studiul se referă la 62 cazuri de poliomieltă, în mare majoritate de formă ascendentă, urmărite în ultimii 6 ani.

La examenul microscopic s-au constatat: 19 bronho-pneumonii, 22 congestii importante, 5 hemoragii pleuro-pulmonare, 1 colaps pulmonar, 1 emfizem masiv, 1 tuberculoză pulmonară. Controlul microscopic pe 33 cazuri a arătat focare broncho-pneumonice în 11 cazuri, pneumonii interstițiale tipice în 10 cazuri (30%), pneumonii mixte (pneumonii interstițiale asociate) în 7 cazuri, procese atelectazice în 3 cazuri, procese hemoragice în 2 cazuri.

Pneumonile interstițiale par a fi mai întinse și mai frecvente la copii de vârstă mai mică și în prima săptămână de boală, deși infiltratele limfocitare, cele mai tipice, s-au găsit la cazurile cu o supravie-

- 127 -

țuire mai lungă.

Infiltratele au fost mai bogate, de asemenea, la cazurile unde miocardita interstițială și procesele de perivascularitate din sistemul nervos erau mai intense. Aceste infiltrate par să fie datorite virusului poliomieltic în virtutea fie a unui viscerotropism particular, fie a existenței sale în sine în prima parte a bolii. Ca factor adjuvant nu este exclusă nici acțiunea lichidului gastric regurgitat, nici secrețiile buco-faringiene aspirate.

Se subliniază în special importanța pneumoniei interstițiale, ca factor agravant în poliomieltă evolutivă.

136. N. CAJAL Vaccinarea antipoliomieltică în stadiul ei actual. "Viața medicală", 1957, 3, 31.

Articol de punere la punct a cunoștințelor privind realizarea și eficacitatea vaccinului de tip Salk. Se subliniază - dat fiind că protecția conferită de vaccinul cu virus inactivat nu este totală - necesitatea continuării cercetărilor în vederea ameliorării acestui prim vaccin operant. Pe baza rezultatelor obținute de diferiți cercetători, în experimentarea cu unele virusuri poliomieltice vii, modificate dirijat, și luând în considerare mecanismul imunității din viroze, se susține că viitorul profilaxiei specifice antipoliomieltice aparține vaccinurilor cu virusuri vii, modificate.

În condițiile țării noastre și pe baza cercetărilor serologice recent întreprinse, se consideră că vaccinarea antipoliomieltică a copiilor trebuie introdusă, în cel mai scurt timp, printre metodele de profilaxie obligatorie.

137. N. CAJAL, EL. OPRESCU, G. DANESCU-POPESCU Cercetări asupra anticorpilor neutralizanți antipoliomieltici

V

ENTEROVIROZE

Poliomielita

131. ACAD.ST.S.NICOLAU, A.STROE, GH.MARINESCU, P.STERESCU, Gr.LAZARESCU Herpes și poliomieliță. Paramunitatea antiherpetică provocată la om de infecția poliomielițică. Posibilitatea unei profilaxii paraspasice în poliomieliță prin herpetizarea experimentală. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 1, 121.

După o trecere în revistă a diferitelor cazuri de paramunitate semnalate în cadrul bolilor virotice, se analizează faptele care indică existența unei paramunități între infecția herpetică și cea poliomielițică. Se studiază experimental, prin inoculări de virus herpetic pe tegumentul bolnavilor și foștilor bolnavi de poliomieliță paralizică, rezistența paramunitară față de infecția herpetică. Inoculările cu virus herpetic, făcute la 55 de indivizi cu poliomieliță în antecedente, au arătat că începând din a doua lună de la debutul bolii, se instalează o rezistență crescută față de virusul herpetic, numărul inoculărilor pozitive scăzând de la 72,7% la 26,6% în luna a doua și 4% între luna a treia și 7 ani după poliomieliță. Se propune să se cercetese dacă și infecția herpetică este urmată de o creștere a rezistenței antipoliomielitice, și dacă herpetizarea nu ar putea constitui o metodă de luptă antipoliomielitică.

132. ACAD.ST.S.NICOLAU, T.HORNETZ, R.DINU, S.MATEESCU, M.SEPERANU-ȚIRICA Studiul histopatologic al poliomieli-

- 125 -

tei anterioare acute, leziunile sistemelor sensitive periferice și centrale. Stud.cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, 1-4, 131.

Leziuni difuze de tipul reacției gliale, neurofagia, infiltrații inflamatorii sau necroze au fost observate în ganglionii spinali, în coarcele posterioare a măduvei spinării, în nucleii lui Golgi și Burdach, în nucleul "arcuatus", în "locus coeruleus", în nucleii cenușii și în cortexul cerebelului în talamus și în unele zone ale cortexului cerebral.

133. N.CAJAL, EL.LISSIEVICI-OPRESCU Cercetări asupra anticorpilor seroneutralizanti față de virusul poliomielițic II (Lansing) la locuitorii din București. Al III-lea Simp.Europ.Polio., Zurich, 1955, 63 și Stud. cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 7, 1-2, 57.

S-a studiat prezența anticorpilor neutralizanti antipoliomielitici față de virusul II (Lansing) la un număr de 108 persoane, de sex și vîrstă diferită din București, și s-a stabilit că acești anticorpi se întâlnesc într-un procent mare la noii-născuți, ei dispar la vîrsta de 6-12 luni, după care incidența lor crește, ajungînd la nivelul maxim la vîrsta de 20-30 ani, cînd începe din nou să scadă.

Natura acestor anticorpi nu a putut fi precizată încă; ei pot fi specifici de tip sau de grup, sau nespecifici - paramunitari. Cercetările efectuate arată că se poate stabili însă o strînsă corelație între prezența lor și receptivitatea la poliomieliță, morbiditatea fiind proporțională cu numărul de rezultate negative obținut la fiecare grup de vîrstă.

134. N.CAJAL, N.DRAGANESCU Acțiunea "Largactil"-ului în

- 122 -

117. M. Andreescu, C. Baba - Metoda de preparare a fructozei-difosfatului de bariu, necesar dozării aldolazei serice. Comun. prezentată la Inst. de inframicrobiologie al Acad. R.P.R., 8 sept. 1958.
118. G. Balmuș, O. Mitroiu, S. Litman, M. Coffler și A. Vătășescu - Cercetări asupra reacției de hemaglutinare cu eritrocite de M. Rhesus în diagnosticul hepatitelor epidemice. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 3, 343.
119. N. Cajal, M. Cepleanu, Y. Copelovici - Încercări de izolare a virusurilor hepatitice pe animale de laborator și ouă embrionate. Comun. prezentată la Inst. de inframicrobiologie al Acad. R.P.R., 27 mai 1958.
120. N. Cajal, G. Danielescu, M. Andreescu - Cercetări privind reacția anafilactică (RA) cu alergene hepatitice la cobai. Aplicarea tehnicii Silber pentru depistarea antigenelor hepatitice. Rev. Sci. Med., 1958, 2, 19.
121. N. Cajal, C. Baba, V. Tudor, S. Litman - Depistarea formelor inaparente clinice de hepatită epidemică cu ajutorul testului aldolazei serice. Comun. Acad. R.P.R., 1958, 8, 9, 967.
122. M. Coffler, A. Vătășescu, G. Balmuș, O. Mitroiu, S. Litman - Valoarea reacției de hemaglutinare cu eritrocite de M. Rhesus în depistarea purtătorilor de virus de hepatită epidemică. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 4, 447 și Acta Virologica, 1959, 2, 2, 113.
123. N. Constantinescu, O. Zavate, N. Birzu, M. Grumăzescu, B. Leibovici - Cercetări epidemiologice în hepatite. Starea de imunitate în hepatitele infecțioase inframicrobiene apreciată după criteriile epidemiologice. Stud. cerc. științ. med., Acad. R.P.R. Fil. Iași, 1958, 2, 2, 317.

- 123 -

124. M. Leonescu, N. Cajal, V. Boeru, C. Baba, M. Frenkel - Valoarea diagnostică a dozării aldolazei serice în hepatita epidemică la copii. Pediatria, 1958, 1, 13.
125. G. Marinescu, A. Isbășescu, A. Garibladi, V. Drăgătoiu - Teneur en vitamine C et lésions des surrenales dans les formes graves d'hépatite ictérique. Bull. Acad. Nat. Med., 1958, 142, 1-2, 16.
126. V. Tudor, S. Littman, V. Boeru, C. Baba, N. Cajal - Valoarea epidemiologică a testului aldolazei serice în hepatita epidemică. Viața Medicală, 1958, 9, 789.
127. P. Athanasiu, V. Boeru, I. Dinu - Cercetarea sideremiei în hepatita epidemică. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 4, 497.
128. N. Constantinescu, N. Birzu, O. Zavate, B. Leibovici, M. Grumăzescu, I. Manta - Aspects épidémiologiques des hépatites infectieuses inframicrobiennes. Etat d'immunité apprécié par de critères épidémiologiques. J. de Med., Lyon, 1959, 437.
129. Acad. St. S. Nicolau, S. Biberi-Moroiu, N. Cajal - Câteva date statistico-epidemiologice asupra evoluției hepatitelor epidemice inframicrobiene în România. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 4, 401.
130. Acad. St. S. Nicolau, N. Cajal - Variabilitatea în natură a virusului hepatitei epidemice. Comun. prezentată la al II-lea Congr. Inter. patol. infect. Milano, 6-10 mai 1959.

- 120 -

100. P.Stroescu - Cercetări de histochimie în hepatitele epidemice. Bul.ştiinţ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1955, Z, 1, 137.
101. V.Boeru, I.Dinu, A.Rădvan - Studiul acizilor aminici în serul bolnavilor de hepatită epidemică. I.Dozaarea acizilor aminici liberi. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, Z, 1-2, 93.
102. N.Constantinescu, N.Birzu, O.Zavate, B.Leibovici, M.Gheorghiu, M.Grumăzescu, Al.Ovănescu, I.Manta, Al.Mihail - Cercetări epidemiologice în hepatita epidemică. Incidenţa hepatitei în familie şi locuinţă. Stud. cerc.med., Acad.R.P.R. Fil.Iasi, 1956, Z, 2, 135.
103. R.Portocală, - Cercetări electroforetice în serul bolnavilor de hepatită epidemică - Comun. Acad.R.P.R., 1956, S, 5, 728.
104. G.Balmuş, O.Mitroiu, G.Marinescu, A.Vătăşescu, I.Duvan - Cercetări asupra valorii reacţiei de aglutinare virus-bacterii în diagnosticul precoce al hepatitelor epidemice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, S, 4, 539.
105. N.Cajal, Y.Copelovici, G.Popescu-Dănescu, El.Lissievici, M.Copleanu, S.Mateescu, R.Căpraru - Date statistice epidemiologice la hepatitele epidemice în Regiunea Stalin. Congr.Nat.St.Med., Bucureşti, 1957, Comun. Sect.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 6.
106. N.Cajal, M.Leonescu, V.Boeru, C.Baba - Dozaarea aldolazei în serul bolnavilor de hepatită epidemică. Lucrările Conf.de Hepatită epidemică, Tg.Mureş, 1957, Z, 66.
107. N.Cajal, M.Leonescu, V.Boeru, C.Baba, M.Frenkel - Testul aldolazei în diagnosticul hepatitelor epidemice. Comun.prezentată la Soc.St.Med., Sect.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1 mart. 1957.
108. N.Cajal, V.Tudor, C.Baba, S.Litman, V.Boeru - Studiul dinamicii activităţii aldolazei serice la bolnavii de hepatită epidemică. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, S, 3, 335.

- 121 -

109. N.Cajal, V.Boeru, C.Baba, M.Leonescu, V.Tudor, S.Litman - Date obţinute cu ajutorul reacţiei aldolazei în diagnosticul hepatitei epidemice. Congr.Nat.St. Med., Bucureşti 1957, Comun.Sect.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 267 şi Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, S, 1, 9.
110. N.Cajal, C.Baba, G.Popescu - Studiul comparativ al valorii unor reacţii de diagnostic în hepatita epidemică. Comun.prezentată la Ses.ştiinţ.I.M.F. Bucureşti, dec.1957.
111. N.Constantinescu, N.Birzu, O.Zavate, M.Gheorghiu, B.Leibovici - Aspecte epidemiologice ale hepatitei epidemice. Congr.Nat.St.Med., Bucureşti, 1957, Sect.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 7.
112. N.Constantinescu, I.Micu, G.Munteanu, M.Gheorghiu, N.Birzu, P.Blîndu, L.Vacs - Cercetări preliminare asupra intradermoreacţiei alergice în hepatita epidemică. Comun.Acad.R.P.R., 1957, Z, 2, 273.
113. R.Portocală, V.Boeru, A.Rădvan - Cromatografia acizilor aminici în serul bolnavilor de hepatită epidemică. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, S, 1, 29.
114. R.Portocală, - Etude électroforetique du sérum humain au cours d'és hépatites épidémiques. Rev. dell'Ist.Sieroter.Italiano, 1957, 32, 4, 297.
115. R.Portocală, V.Boeru, L.Mesrobianu, N.Mitrică, I.Dinu, A.Rădvan, N.Cajal - Studiul unor modificări biochimice în serul bolnavilor de hepatite epidemice inframicrobiene. Lucrările Conf.Hepatite epidemice, Tg.Mureş, 1957, 95 şi Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, S, 1, 15.
116. I.Aderca, M.Ianculescu, - Incercări de izolare şi cultivare a virusurilor hepatitelor epidemice în culturi de ţesuturi. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, S, 2, 235.

- 118 -

82. R.Dinu, M.Botez - Documente morfologice și interpreta-
rea fizio-patologică a unor turburări neurologice
și psihice observate în actuala epidemie de
hepatită inframicrobiană. Stud.cerc.inframicrobiol.,
microbiol., parazitol., 1953, 4, 3-4, 291.
83. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal, M.Cepleanu, C.Albu - Compor-
tarea diferită a unor virusuri de hepatită sclero-
genă și hepatită Botkin după inoculare pe mem-
brana corioalantoidă a embrionului de găină.
84. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal, S.Mateescu, M.Cepleanu, E.
Lissievici, Y.Copelovici - Diferențierea hepatitei
Botkin de hepatita sclerogenă cu ajutorul reacției
de hemaglutinoinhibare. Comun.Acad.R.P.R.1953,
2, 3-4, 133.
85. R.Portocală, M.Mesrobianu, N.Cajal, M.Mitrică, E. Pod-
horskî - Dozarea acizilor nucleici în serul
bolnavilor de hepatită epidemică sclerogenă. Stud.
cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953,
4, 3-4, 283.
86. I.Aderca, G.Popescu - Cercetări
asupra elaborării de anticorpi la animale inocu-
late cu virusul hepatitei epidemică sclerogene.
Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol.,
1953, 4, 1-2, 85.
87. P.Stroescu, G.Danielescu, I.Aderca -
Repartiția inegală a virusului hepatitelor epi-
demice în ficatul uman. Stud.cerc.inframicrobiol.,
microbiol., parazitol., 1953, 4, 3-4, 323.
88. N.Cajal - Diagnosticul de laborator al hepatitelor epi-
demice inframicrobiene. Stud.cerc.inframicrobiol.,
microbiol., parazitol., 1954, 2, 1-2, 41.
89. N.Cajal - Cercetări asupra purtătorilor de virus în he-
patitele epidemică inframicrobiene. Comun.prezen-
tată la Ses.gen. a Acad.R.P.Ungare, iunie 1954.
90. R.Dinu - Morfofizopatologia hepatitelor epidemică vi-
rotice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., pa-
razitol., 1954, 2, 1-2, 55.

- 119 -

91. S.Bruckner, G.Marinescu - Hepatite epidemică
la copil. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol.,
parazitol., 1954, 2, 1-2, 23.
92. I.Ivan, N.Cajal, I.Spinu - Epidemiologia și profilaxia
hepatitelor epidemică virotice. Stud.cerc.infra-
microbiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 1-2, 75.
93. S.Mateescu - Purtătorii de virus în hepatitele epi-
demice inframicrobiene. Stud.cerc.inframicrobiol., mi-
crobiol., parazitol., 1954, 2, 1-2, 49.
94. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal, G.Marinescu, R.Dinu, M.Ceplea-
nu, M.Botez - Cercetări morfopatologice în hepatite epi-
demice inframicrobiene. Stud.cerc.inframicrobiol.,
microbiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 191.
95. I.Aderca, G.Danielescu - Stu-
diul anticorpilor antihemaglutinanți din serul
lepurilor normali. Stud.cerc.inframicrobiol., mi-
crobiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 383.
96. N.Cajal, I.Aderca, Y.Copelovici -
L'hémagglutination dans l'étude des hépatites épi-
démiques. Commun. prezentată la I-a Conf. a virusolo-
gilor cehoslovaci, Bratislava, oct. 1955.
97. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal - Interpretarea pluralității
hepatitelor epidemică inframicrobiene în lumina
variabilității spontane a virusurilor. Stud.cerc.
inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 2, 3-
4, 325 și Rev.Sci.Med., 1956, 1, 2, 73.
98. I.Aderca, G.Danielescu, S.Dumitrescu, V.Boeru, N.
Cajal, I.Mihăileanu - Studiu asupra
factorilor nespecifici care intervin în reacția
de hemaglutinare în hepatitele epidemică. Stud.
cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955,
2, 1-2, 39.
99. N.Cajal, I.Samuel, S.Dumitrescu, I.Aderca -
Modificarea proprietăților hemaglutinante la
cazurile mortale de hepatite epidemică, în perioa-
da noiembrie 1954-aprilie 1955. Stud.cerc.inframi-
crobiol., microbiol., parazitol., 1955, 2, 3-4, 413.

- 116 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

65. Acad.St.S.Nicolau, C.Zamfir, R.Portocală, G.Balmuş, M. Sepeanu, N.Cajal, I.Nicolaescu, E.Turcu, S.Mateescu - Hepatita epidemică sau hepatite epidemice ? Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Sect.-St.Med., 1950, 2, 9, 1103.
66. Acad.St.S.Nicolau - Hepatitele epidemice inframicrobiene. - Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 1, 33.
67. N.Cajal - Hepatitele epidemice inframicrobiene, în "Actualităţi în boli contagioase", Ed.Stat, Bucureşti, 1951, 175.
68. N.Cajal, S.Mateescu, El.Lissievici - Hemaglutinarea produsă de virusul hepatitei epidemice inframicrobiene sclerogene. Comun.Acad.R.P.R., 1951, 1, 8, 817.
69. N.Cajal, S.Mateescu - Cîteva proprietăţi ale virusului hepatitei epidemice inframicrobiene sclerogene. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, 4, 123.
70. N.Cajal, S.Mateescu, El.Lissievici - Studiul hemaglutinării în hepatita epidemică sclerogenă. Comun.prezentată la Soc.St.Med., Bucureşti, 27 dec.1951.
71. D.Hortopan, N.Foartă - Cirozele postictेरice şi etiologia cirozelor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, 1-2, 193.
72. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, D.Dragomirescu, N.Cajal, R.Dinu - Date morfologice asupra virusului hepatitei epidemice sclerogene, studiat cu ajutorul microscopului electronic. Comun.Acad.R.P.R., 1951, 1, 8, 895.
73. R.Portocală - Cercetări asupra hepatitelor epidemice. Comun.prezentată la inaugurarea Inst.de inframicrobiologie (12 iulie 1951).

- 117 -

74. N.Cajal, S.Mateescu, El.Lissievici, G.Popescu, M.Cepleanu, R.Căpraru - Repartiţia virusului hepatitei epidemice sclerogene în organismul uman. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 1-2, 101.
75. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal, C.Albu, M.Cepleanu - Cultivarea virusului hepatitei epidemice sclerogene în oul de găină embrionat. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 1-2, 29.
76. Acad.St.S.Nicolau, C.Zamfir, N.Cajal, G.Balmuş, M.Sepeanu-Firică, S.Mateescu, E.Turcu, I.Nicolaescu - Leziunile ficatului în hepatita epidemică inframicrobiană sclerogenă. Bul.ştiinţ. Acad.R.P.R. Sect. St.Med., 1952, 2, 1, 105.
77. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal - Ultimele cercetări din R.P.R. asupra hepatitelor epidemice inframicrobiene. Rev.St.Med., med.inter., 1952, 2, 1, 12.
78. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal - Date asupra etiologiei, histopatologiei şi imunităţii în hepatitele epidemice inframicrobiene. Comun.prezentată la "Zilele medicale Romîno-Sovietice", 17 apr.1952.
79. N.Cajal, S.Mateescu, G.Popescu, El.Lissievici, M.Cepleanu - Date obţinute cu ajutorul reacţiei de hemaglutinoinhibare în hepatita epidemică sclerogenă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 2, 1-2, 67.
80. N.Cajal, El.Lissievici, S.Mateescu, G.Popescu, Y.Copelovici, R.Căpraru - Durata eliminării virusurilor hepatitelor epidemice la bolnavi şi la convalescenţi. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 2, 3-4, 271.
81. N.Cajal, S.Mateescu, El.Lissievici, G.Oprea, M.Cepleanu, Y.Copelovici, R.Căpraru - Aplicarea reacţiei de hemaglutinare şi hemaglutinoinhibare în diagnosticul hepatitelor epidemice inframicrobiene. Rev. St.Med., med.inter., 1953, 5, 11.

- 114 -

În R.P.R., hepatita epidemică afectează în special adulții, particularitate rar observată pentru celelalte maladii contagioase, în specificul epidemiologic al țării. În ultimii ani se observă totuși o tendință de creștere a numărului de cazuri de hepatită epidemică printre copiii de 7-14 ani, pentru care frecvența maladiei crește, mai ales în timpul ultimelor trei luni ale anului, adică în epoca reluării cursurilor școlare. Această frecvență descrește odată cu plecarea copiilor în vacanță.

Problema care se pune este aceea a rolului pe care îl are felul de viață și specificul alimentar, în ceea ce privește diferențele de incidență la adulți și la copii.

Se discută rolul pe care transmiterea parenterală l-ar putea avea în propagarea bolii. Se consideră că în R.P.R. această cale de transmitere nu poate explica într-o măsură suficientă procesul de extindere a bolii, care este datorit intervenției anumitor factori, a căror identitate este încă insuficient stabilită și care există aici ca și în alte țări.

130. ACAD. ST. S. N. NICOLAU, N. CAJAL Variabilitatea în natură a virusului hepatitei epidemice, Comun. prezentată la al II-lea Congr. Inter. patol. infect., Milano, 6-10 mai 1959.

Concluziile obținute în urma cercetărilor și observațiilor făcute în vasta problemă a hepatitei epidemice, permit să se afirme variabilitatea virusului în condiții naturale. Starea de rezistență dobândită, mai mult sau mai puțin accentuată, în populație, determină în parte, fenomenul de transformare a virusului.

La această modificare spontană a virusului hepatitic, este posibilă să fi contribuit și excesele te-

- 115 -

rapiei prin antibiotice (prin excluderea anumitor germeni microbieni sinergici sau antagoniști), precum și introducerea masivă a metioninei în terapia curentă a acestei viroze.

În cazul variabilității virusului hepatitic, variabilitate constatată în România, toate aceste elemente au modificat mediul exterior al virusului, organismul uman, mediu în care germele era obligat să se dezvolte; noile condiții metabolice au produs transformări mai mult sau mai puțin fundamentale ale inframicrobului, care, transmise ereditar, au produs apariția de noi tipuri.

Astfel, este posibil ca virusul sclerogen să fi apărut în urma unei modificări naturale a virusului Botkin, în timp ce virusul nehemaglutinant să fie rezultatul transformării virusului sclerogen.

Stabilirea pluralității virusurilor hepatitelor epidemice, pluralitate rezultând din procesele de variabilitate spontană realizate în natură, va permite să se atace această problemă cu mai mult succes. Totodată, această realitate explică deosebirile derivate găsite în rezultatele diverșilor autori și chiar în rezultatele unor aceiași autori, care au lucrat în această problemă atât de dificilă a hepatitei epidemice virale.

-112-

Se sugerează folosirea, în mai largă măsură, a dozării aldolazei serice ca test epidemiologic, util astfel în profilaxia hepatitelor epidemice și a sechelelor ei.

27. P.ATHANASIU, V.BORBU, I.DINU Cercetarea sideremiei în hepatita epidemică. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 4, 497.

S-a cercetat sideremia în serul a 130 bolnavi cu hepatită epidemică și 15 bolnavi cu ciroză. În hepatite, procentul de fer seric a fost găsit crescut între 140 gama % - 535 gama % - iar în ciroze crescut în 3 cazuri, între 142 gama % - 164 gama % și scăzut în 12 cazuri între 78 gama % - 14 gama %.

Aspectele morfopatologice și histo-chimice constatate de noi la nivelul ficatului și în special scăderea sau lipsa ferului la acest nivel în hepatita Botkin explică sideremia crescută în acest tip de hepatită.

128. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU, O.ZAVATE, B.LEIBOVICI, M. GRUMAZESCU, I.MANTA Aspects épidémiologiques des hépatites infectieuses inframicrobiennes. Etat d'immunité apprécié par de critères épidémiologiques. J.de Med., Lyon, 1959, 437.

Memoriu de sinteză în care sînt relatate rezultatele observațiilor epidemiologice înregistrate pînă în 1959. Comparatia aspectului morbidității altor boli epidemice, de tip intestinal sau respirator, cu cel al evoluției hepatitelor, nu pledează pentru existența unei stări de imunitate în masele populației.

129. ACAD.ST.S.NICOLAU, S.BIBERI-MOROIANU, N.CAJAL Cîteva date statistico-epidemiologice asupra evoluției hepatitelor epidemice inframicrobiene în România. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 4, 401.

-113-

După ce se trec în revistă publicațiile în legătură cu evoluția hepatitelor epidemice (HE), începînd din anul 1784, și după ce se extrag elementele cele mai importante obținute în urma acestui studiu, se expun cîteva date statistice și interpretările respective privind evoluția acestei maladii, pentru perioada 1952-1958. Datele prezentate se bazează pe cifrele stabilite de către Direcția Generală Sanitară și Antiepidemică din Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale. O evidență riguroasă este ținută începînd din 1952, an în care hepatita epidemică a fost trecută în rîndul maladiilor cu declarare obligatorie.

Din analiza acestor date, reiese că pentru pe - rioda 1952-1958, H.E. prezintă în România o tendință de extensiune.

Incidența bolii înregistrează o evoluție ascendentă, într-un ritm lent însă susținut, în ciuda măsurilor sanitare care au fost luate.

La începutul perioadei studiate, maladia a evoluat mai ales în orașe, însă, în cursul ultimilor ani, s-a constatat o extindere apreciabilă în spre mediul rural și, în deosebi, în spre satele care au căpătat un caracter de oraș.

Cea mai mare frecvență a maladii a fost înregistrată în centrele unde populația este foarte deasă și unde contactul între indivizi este mai strîns și circulația mai activă.

Lunile noiembrie și decembrie, marchează vîrfurile incidenței maxime a anului. Aceasta constituie un tip de incidență sezonieră diferită de aceea a celorlalte maladii contagioase care se întîlnesc în R.P.R. Se observă, că diferențele între maximumul și minimumul incidenței sînt foarte mici. Incidența sezonieră a maladii denotă existența unei stări de endemicitate ridicată, cu reduse vîrfuri epidemice.

-110-

pune ca o măsură profilactică îndepărtarea donatoriilor a căror reacție de hemaglutinare cu eritrocite de M.Rhesus este pozitivă.

123. N.CONSTANTINESCU, O.ZAVATE, N.BIRZU, M.GRUMAZESCU, B. LEIBOVICI Cercetări epidemiologice în hepatite. Starea de imunitate în hepatitele infecțioase în framicrobiene apreciată după criterii epidemiologice. Stud.cerc.științ.med., Acad.R.P.R. Fil. Iași, 1958, 2, 2, 317.

S-a ajuns la concluzia că în HII nu există o stare de imunitate în masa populației comparabilă celei văzută în rujeolă și în poliomieliță. Spre deosebire de grupa de vîrstă de peste 15 ani, la care morbiditatea HII s-a menținut la un nivel ridicat, cu o curbă ascendentă și rectilinie, la copii au fost înregistrate cîroșete epidemice sezoniere. Vîrsta de peste 15 ani nu a dat decît 3% rujeolă și 9% poliomieliță, în timp ce în HII proporția a fost de 76% dintre bolnavi.

124. M.LEONESCU, N.CAJAL, V.BOERU, C.BABA, M.FRENKEL Valoarea diagnostică a dozării aldolazei serice în hepatita epidemică la copii. Pediatria, 1958, 1, 13.

Se aduc date referitoare la valoarea reacției aldolazei serice, efectuată la copii bolnavi de hepatită epidemică și contacți și se conchide că aprecierea valorii aldolazei serice trebuie făcută prin dozarea prealabilă pe un număr suficient de martori sănătoși sau cu alte afecțiuni.

Valoarea testului este maximă în primul septenar și deși nespecific, este mai fidel în diagnosticul hepatitei epidemice decît testele de disproteinemie curent folosite. Reacția are totodată valoare diagnostică în hepatita epidemică anicterică, iar la contacți pune în

-111-

evidență infecția subclinică și capătă în acest fel o valoare profilactico-epidemică.

125. G.MARINESCU, A.ISBASCUSU, A.GARIBALDI, V.DRAGATOIU Teneur en vitamine C et lésions des surrenales dans les formes graves d'hépatite ictérique. Bull.Acad.Nat.Med., 1958, 142, 1-2, 16.

Studiul anatomo-patologic al suprarenalelor provenite de la bolnavi cu hepatită epidemică (30 cazuri studiate macroscopic, 100 cazuri studiate microscopic) a pus în evidență leziuni degenerative, vasculo-circulatorii și cîte odată chiar leziuni infiltrative.

Detectarea vitaminei C pe secțiuni din suprarenală, după metoda lui Giroud și Leblond și dozajul cantității acestei vitamine în organul întreg, după metoda lui Tillmans, Fugita și Ebihara, pe 11 cazuri de hepatită, au arătat o scădere considerabilă a valorii acidului ascorbic.

Avînd în vedere posibilitatea de opoziție a unei insuficiențe suprarenale în cursul hepatitei epidemice, hormonoterapia și în general medicația hepatică trebuie însoțite de administrarea vitaminei C în doze suficiente, sau chiar masive.

126. V.TUDOR, S.LITTMAN, V.BOERU, C.BABA, N.CAJAL Valoarea epidemiologică a testului aldolazei serice în hepatita epidemică. Viața Medicală, 1958, 9, 789.

Testul aldolazei executat la contacții de hepatită epidemică din două colectivități închise, a fost în măsură să depisteze formele anicterice, ambulatorii și inaparente de boală. Aceste rezultate, conferă testului aldolazei o mare valoare epidemiologică, dînd posibilitatea neutralizării sursei de infecție și în consecință, lichidării focarului epidemic.

- 108 -

mice din țara noastră din anii 1954-1957 prin inocu-
lări pe variate căi (cerebrală, peritoneală, intrape-
ritoneală, intrahepatică, intranasală), la diverse
specii, totalizând 456 animale de laborator (iepuri,
cobai, șobolani adulți și pui găină) ca și pe 591 ouă
embrionate, cu sau fără metode adjuvante (acetat de
cortizon, vaccin antitific, raze ultraviolete, etc.),
au dus constant la rezultate negative.

Aceste experiențe negative arată că virusul ce
a produs hepatita epidemică din anii 1954-1957 în RPR
diferă atât de virusul Botkin, cât și de cel sclero-
gen, precum și de cele descrise de diverși autori în
alte țări, virusuri ce au putut fi uneori transmise
la animalele de experiență.

120. N. CAJAL, G. DANIELESCU, M. ANDREESCU Cercetări privind
reacția anafilactică (RA) cu alergene hepatice
la cobai. Aplicarea tehnicii Zilber pentru de-
pistarea antigenelor hepatice. Rev.Sci.Med.,
1958, 2, 19.

Reacția anafilactică (RA) după tehnica folosită
de L.A. Zilber, în decelarea antigenilor specifici tu-
moral, este pozitivă la cobai, atunci când se utili-
zează pentru sensibilizare cit și pentru declanșarea
șocului, produse patologice hepatice, iar pentru de-
sensibilizare, produse normale preparate în mod iden-
tic R.A. a fost negativă la cobaii sensibilizați cu
produse patologice, preparate din ficatul cirotic sau
normal.

Reacția are perspective în diagnosticul acestei
maladii prin posibilitatea decelării virusului caracte-
ristic.

121. N. CAJAL, C. BABA, V. TUDOR, S. LITMAN Depistarea forme-
lor inaparente clinice de hepatită epidemică cu

- 109 -

ajutorul testului aldolazei serice. Comun. Acad.
R.P.R., 1958, 8, 9, 967.

Studiul efectuat pe două colectivități închise,
însumând 183 de indivizi pe care s-au executat un to-
tal de 320 de dozări a aldolazei serice a permis să se
concluidă că testul aldolazei serice constituie proba
de laborator care furnizează cel mai precoce diagnos-
tic al hepatitei epidemice; totodată el poate decela
chiar formele fruste ca și cele inaparente clinic de
hepatită epidemică.

Pe baza acestor date se emite ipoteza că valo-
rea crescută a aldolazei serice ar putea să se supra-
pună stării de purtător de virus.

122. M. COFFLER, A. VATAȘESCU, G. BALMUS, O. MITROIU, S. LITMAN
Valoarea reacției de hemaglutinare cu eritrocite
de M. Rhesus în depistarea purtătorilor de vi-
rus de hepatită epidemică. Stud.cerc. inf. -
microbiol., microbiol., parazit. 1958, 2, 4,
447 și Acta Virologica, 1959, 2, 2, 113.

S-au efectuat 666 reacții de hemaglutinare cu
eritrocite de M. Rhesus, cuprinzând 4 grupuri de per-
soane, astfel repartizate:

- a) 300 de persoane donatoare de sânge, conside-
rate ca indivizi normali, (14% reacții pozitive);
- b) 212 bolnavi clinic de hepatită epidemică (41%
reacții pozitive);
- c) 89 persoane contacte (25,8% hemaglutinări po-
zitive);
- d) 65 de bolnavi cu diverse afecțiuni, (13,8%
reacții pozitive).

Se arată că proporția de 14% reacții pozitive la
donatorii de sânge se suprapune aproape cu aceea înre-
gistrată de alți autori prin controlul statistic al
bolnavilor cu hepatită post-transfuzională. Se propu-

- 106 -

pini de hepatită epidemică de tip Botkin în culturi tisulare de embrion de găină cu metoda Meitland. Rezultatele eforturilor de a pune în evidență virusul prin reacția de hemaglutinare au fost negative. S-a încercat izolarea din singele bolnavilor a unei tulpini de hepatită scleroasă de asemenea pe culturi de țesuturi de embrion de găină, obținându-se, constant, rezultate negative.

Încercări de izolare a unei tulpini de hepatită pe culturi de celule tumorale HeLa, au dat rezultate negative în ce privește apariția unui efect citopato-gen asupra celulelor. Se discută în lumina rezultatelor similare din literatură, posibilitatea unei biologie particulare a virusurilor hepatice, cât și va-riabilitatea lor naturală foarte pronunțată, ca fac-tori de eșec în cercetările de până acum.

117. M. ANDREESCU, C. BABA Metoda de preparare a fructozei-difosfatului de bariu, necesar dozării aldolazei serie. Comun. prezentată la Inst. de inframicro-biologie al Acad. R.P.R., 8 sept. 1958.

Spre deosebire de alte metode cunoscute, se propune o tehnică de preparare a fructozei difosfatului, ce constă într-o esterificare directă a fructozei cu fosfații alcalini, sub acțiunea catalitică a fosforilazei.

Procedul asigură un randament de producție de 33% calculat în fructoză-difosfat de bariu-pur; din zahărul de trestie se obține numai 10,8%. Valoarea activă a preparatului este precis determinată prin me-toda de comparare propusă, întrebunțind ca etalon o fructoză-difosfat "standard", iar ca specifici: reacțiile de cataliză a aldolazei și de culoare a 2-4 dini-trophenil-hidrazinei.

Metoda indirectă de dozarea fructozei 1,6 fos-fat, nu se poate aplica la produsul biologic, din

- 107 -

cauza conținutului său în esteri primari găsiți alături de fructoză-difosfatului de bariu.

118. G. BALMUS, O. MITROIU, S. LITMAN, M. COFFLER și A. VATASES-CU Cercetări asupra reacției de hemaglutinare cu eritrocite de M. Rhesus în diagnosticul hepatitelor epidemice. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 3, 343.

Utilizându-se tehnica de hemaglutinare a eritrocitelor de M. Rhesus a lui Hoyt și Morisson, la bolnavii de hepatite epidemice s-au înregistrat următoarele rezultate:

a) în hepatitele epidemice (181 cazuri), reacția s-a arătat pozitivă într-o proporție de 41,4%;

b) la martorii normali (109 cazuri), proporția a fost de 14% cazuri pozitive;

c) în fine, în icterele mecanice, afecțiuni hepatice sau alte afecțiuni (52 cazuri), procentul de reacții pozitive a fost de 13,4%.

Reacția de hemaglutinare cu eritrocite de M. Rhesus, deși nu prezintă un caracter specific în hepatita epidemică, totuși ea permite o orientare din punct de vedere practic în distingerea icterelor virotice de celelalte nevirotice sau mecanice.

119. N. CAJAL, M. CEPLEANU, Y. COPELOVICI Încercări de izolare a virusurilor hepatice pe animale de laborator și ouă embrionate. Comun. prezentată la Inst. de inframicrobiologie al Acad. R.P.R., 27 mai 1958

Încercările de izolare și cultivare a virusurilor hepatice din numeroase și variate produse patologice (singe total, ser sanguin, materii fecale, suc duodenal), provenite de la 59 bolnavi în faza incipientă a bolii, ca și din emulsii de organe (ficat, splină) preluate de la 21 cazuri necrotice, din camurile epide-

- 104 -

113. R. PORTOCALA, V. BOERU, A. RADVAN Cromatografia acizilor aminici în serul bolnavilor de hepatită epidemică. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 8, 1, 29.

S-au studiat acizii aminici totali, din serul bolnavilor de hepatită epidemică, comparativ cu serurile normale, prin metoda cromatografiei bidimensionale.

Rezultatele obținute au permis să se constate că majoritatea acizilor aminici sînt crescuți în cursul hepatitei. Următorii acizi aminici cresc în proporții diferite: cistina, metionina, + valina, acidul aspartic, acidul glutamic, serina, glicocolul, lizina, alanina, histidina și treonina.

În ceea ce privește acizii aminici importanți pentru funcțiunile hepatice, ca cistina și metionina, se constată întotdeauna creșterea histinei și în cazurile grave ale grupului metionina + valină.

114. R. PORTOCALA Etude électroforetique du serum humain au cours des hépatites épidémiques Rev. dell' Ist. Sieroter. Italiano, 1957, 22, 4, 297.

Analiza electroforetică a 25 de seruri provenite de la bolnavi de hepatite epidemice a arătat o creștere a globulinelor gama și beta în detrimentul albuminelor; raportul A/G este scăzut.

Nu se poate constata nici un paralelism între forma clinică a bolii și procentajele fracțiilor proteice puse în evidență în serurile bolnavilor.

115. R. PORTOCALA, V. BOERU, L. MESROBEANU, N. MITRICA, I. DINU, A. RADVAN, N. CAJAL Studiul unor modificări biochimice în serul bolnavilor de hepatite epidemice inframicrobiene. Lucrările Conf. Hepatite epidemice, Tg. Mureș, 1957, 95 și

- 105 -

Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 1, 15.

Din cercetările întreprinse asupra serurilor bolnavilor de hepatite epidemice, recoltate între anii 1951-1956, a rezultat că acizii nucleici totali din ser prezintă o creștere variind între limitele de 1,02 - 2,50 gr^o/oo în formele ușoare de boală, 1,23-3,50 gr^o/oo în formele medii și 2,28-6,25 gr^o/oo în formele grave (limitele normale sînt între 0,77-1,97 gr^o/oo).

În același timp, N. aminic liber se găsește între 5,1-8 mg % în formele ușoare, 6,3-10,1 mg % în formele severe (serurile normale conțin 4,8-8 mg %).

Cromatografia bidimensională a acizilor aminici totali arată o creștere a tuturor acizilor cu excepția fenil-alaninei. Creșterile cele mai marcate se observă pentru acid aspartic, cistina, acid glutamic, serina, glicocol, lizina, alanina, tirozina, grupul metionina-valina și leucina-izoleucina. Cistina și metionina-valina cresc în toate cazurile, cu predominanța în cele grave.

Se observă, de asemenea, un paralelism între gravitatea bolii și creșterea în ser a acizilor nucleici totali, a acizilor aminici liberi și a acizilor aminici totali.

Electroforeza serurilor provenite de la bolnavii de hepatite epidemice arată o creștere masivă a gema-globulinelor însoțită uneori de o creștere a beta-globulinelor și scăderea coeficientului A/G.

116. I. ADERCA, M. IANCONESCU, Încercări de izolare și cultivare a virusurilor hepatitelor epidemice în culturi de țesuturi. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 2, 233.

Se descriu încercările de cultivare a unei tul-

- 102 -

tății, prin paralelismul net cu forma clinică, testul aldolazei poate fi considerat ca o probă foarte sensibilă atât pentru diagnosticul precoce, cât și pentru aprecierea pronosticului bolii.

109. N.CAJAL, V.BOREU, C.BABA, M.LEONESCU, V.TUDOR, S.LITMAN Date obținute cu ajutorul reacției aldolazei în diagnosticul hepatitei epidemice. Congr.Nat.St. Med., București, 1957, Comun.Sect.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 267 și Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 1, 9.

Se prezintă ansamblul rezultatelor obținute pe baza a 500 de reacții de dozare a aldolazei serice, după tehnica lui Lehinger modificată de Bruns, la bolnavi de hepatită epidemică, la bolnavi de alte afecțiuni și la normali.

Deoarece testul aldolazei serice este constant pozitiv în cursul hepatitelor epidemice inframicrobiene, activitatea acestui ferment fiind crescută încă din stadiul preicteric și în strict paralelism cu forma clinică a bolii, autorii îl recomandă ca o extrem de sensibilă probă pentru diagnosticul și pronosticul hepatitelor epidemice inframicrobiene.

110. N.CAJAL, C.BABA, G.POPESCU Studiul comparativ al valorii unor reacții de diagnostic în hepatita epidemică. Comun.prezentată la Ses.Stiinț.L.M.F. București, dec. 1957.

Studiind comparativ valoarea reacției de aglutinare Hăngănuțiu-Paul-Bunnell-Davidson, (HPBD), a reacției de aglutinare a hematiilor tanate ca și a reacției aldolazei serice în diagnosticul cazurilor de hepatită epidemică din țara noastră, s-a stabilit că reacția de aglutinare HPBD ca și cea de aglutinare a hematiilor tanate nu au nici o valoare diagnostică în

- 103 -

actualele cazuri de hepatită epidemică.

În opoziție cu aceasta, reacția aldolazei serice prin valorile crescute încă din stadiul preicteric al acestei viroze, în comparație cu mărtoarii normali și bolnavi de alte afecțiuni, prin paralelismul cu forma clinică, constituie o extrem de sensibilă probă atât pentru diagnosticul precoce cât și pentru aprecierea pronosticului cazurilor de hepatită epidemică inframicrobiană.

111. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU, O.ZAVATE, M.GHEORGHIU, B.LEIBOVICI Aspecte epidemiologice ale hepatitei epidemică. Congr.Nat.St.Med., București, 1957, Sect.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 7.

Morbiditatea hepatitei nu se manifestă, în familie și locuință prin evoluția de focare epidemice și nici nu este influențată de factori ca starea precară de igienă sau durata lungă a contactului cu bolnavul. Izolarea acestuia în spital, nu constituie o măsură profilactică eficientă, întrucât incidența cazurilor secundare este egală cu cea înregistrată în familie în care bolnavul a fost îngrijit la domiciliu.

112. N.CONSTANTINESCU, I.MICU, G.MUNTEANU, M.GHEORGHIU, N.BIRZU, P.BELINDU, L.VACS. Cercetări preliminare asupra intradermoreacției alergice în hepatita epidemică. Comm.Acad.R.P.R., 1957, 2, 2, 273.

Prin aplicarea metodei Vladimirova în hepatita epidemică - anume intradermoreacția cu filtrat de suc gastro-duodenal recoltat de la bolnavul însuși, încălzit 30 minute la 50° - s-a obținut o reacție locală de tip alergic. Acest "autoalergen" este prezent la începutul fazei icterice, pentru a se atenua și dispărea în convalescență.

- 100 -

105. N.CAJAL, Y.COPELOVICI, G.POPESCU-DANESCU, EL.LISSIE-VICI, M.CRPLEANU, S.MATEESCU, R.CAPRARU Date statistice epidemiologice la hepatitele epidemice in regiunea Stalin. Congr.Nat.St.Med., Bucuresti, 1957, Comun.Sect.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 6.

Studiul statistic realizat in perioada iulie 1953 - august 1954 in 5 centre din regiunea Stalin pe 1.300 bolnavi de hepatita epidemica, a aratat ca morbiditatea este in crestere cu ascensiune in lunile august, sept., oct., nov., ca letalitatea este in scadere (0,51 %), ca cele mai multe cazuri se semnaleaza la sexul masculin, ca virsta cea mai afectata este intre 20 si 40 ani si ca cele mai multe cazuri sint date de muncitorii manuali (33,9% fafa de 1,90% intelectuali) din mediul familial; majoritatea cazurilor de imbolnaviri a survenit dupa diferite interventii chirurgicale: injectii, transfuzii etc., ceea ce nu justifica insa considerarea tuturor acestor cazuri drept "hepatite de inoculare" deoarece la un numar mai mare chiar din bolnavii cu alte afectiuni decit hepatita (81,37%), se pot stabili antecedente similare.

106. N.CAJAL, M.LEONESCU, V.BOERU, C.BABA Dozarea aldolazei in serul bolnavilor de hepatita epidemica. Lucrarile Conf.de Hepatita epidemica, Tg.Mures, 1957, 2, 66.

Se urmareste aplicarea testului aldolazei serice la bolnavii de hepatita inframicrobiana din tara noastra si se comunica primele rezultate. Se constata ca activitatea aldolazei serice este mult crescuta in cursul hepatitei epidemice comparativ cu martorii, valorile cele mai mari intilnindu-se in primul septe-

- 101 -

nar de boala dupa care incep sa scada. Rezultatele obtinute duc la recomandarea acestui test ca important in diagnosticul hepatitei epidemice.

107. N.CAJAL, M.LEONESCU, V.BOERU, C.BABA, M.FRENKEL Testul aldolazei in diagnosticul hepatitelor epidemice. Comun.prezentata la Soc.St.Med., Sect.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1 mart.1957.

Deoarece in ultima vreme numerosi cercetatori in diferite tari au ajuns la concluzia ca testul aldolazei serice poate fi folosit cu succes in diagnosticul de laborator al hepatitelor epidemice, s-a urmarit acest test la bolnavii de hepatita epidemica din tara noastra. Primele cercetari in acest sens au dus la concluzia ca activitatea aldolazei serice este mult crescuta in cursul hepatitelor epidemice, ca valorile cele mai ridicate se intilnesc in primul septenar de boala, iar prin diferentele intre valorile gasite la bolnavii de hepatita si alte afectiuni, testul poate fi considerat foarte important pentru diagnosticul precoce al bolii.

108. N.CAJAL, V.TUDOR, C.BABA, S.LITMAN, V.BOERU Studiul dinamicii activitatii aldolazei serice la bolnavii de hepatita epidemica. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 3, 335.

S-a studiat activitatea aldolazei serice in cursul diferitelor forme si faze ale hepatitelor epidemice si s-a constatat ca urmarite dinamic valorile cele mai mari se intilnesc in primul septenar de boala dupa care incep sa scada ajungind in convalescenta la limite aproape normale. Aceste valori sint crescute inca din stadiul preicteric.

Prin diferentele nete, intre valorile intilnite la hepatitici si martori, prin precocitatea pozitiv-

- 98 -

efectuind paralel dosări de N.aminic la 11 persoane sănătoase. Se constată că în formele ușoare de hepatită epidemică, N.aminic se găsește în limite normale, limitele de variații fiind cuprinse între 5,1 - 8,0 mgr%; în formele medii acesta este cuprins între 6,3-10,1 mgr%, iar în formele prelungite, începe să crească peste limite normale în toate cazurile, valorile fiind cuprinse între 8,3-11,1 mgr%. În cazurile de hepatită epidemică cu formă severă, valorile N.aminic au fost cuprinse între 9,4-12,8 mgr%. Cifre crescute se întâlnesc de asemenea în cazurile de recădere cu formă severă. În icterul mecanic, N.aminic rămâne în limite normale.

102. N.CONSTANTINESCU, N.BIRZU, O.ZAVATE, B.LEIBOVICI, M.GHEORGHIU, M.GRUMAZESCU, AL.OVANESCU, I.MANTA, AL.MIHAIL Cercetări epidemiologice în hepatita epidemică. Incidența hepatitei în familie și în comunitate. Stud.cerc.med., Acad.R.P.R. Fil.Iași, 1956, 2, 2, 135.

Prin investigații epidemiologice în mediul familial și în locuință, întreprinse pe 9.984 bolnavi de hepatită epidemică, s-a constatat caracterul endem-epidemic al bolii și neepidemicitatea ei. Există și prezumții de hepatită "prin inoculare", aceasta putând fi incriminată la 82% dintre bolnavi. Numai 1,5% și 3% dintre contacții din familia cu hepatite epidemice au făcut boala icterică la interval de, respectiv, 0-6 luni și 0-3 ani, cu toate că au existat condiții favorabile de contaminare.

- PORTOCALIA, Cercetări electroforetice în serul bolnavilor de hepatită epidemică. Comun. Acad.R.P.R., 1956, 5, 5, 728.

Se expun rezultatele electroforezei serurilor re-

- 99 -

coltate de la 25 bolnavi de hepatită epidemică, cu diferite aspecte clinice și în cursul diverselor stadii ale bolii. Determinările electroforetice realizate cu un aparat de microelectroforeză interferometrică au fost interpretate după construirea curbilor gradienților de tip Tiselius.

Se constată creșterea gama și beta globulinelor și scăderea albuminelor. Coeficientul A/G este scăzut. Nu se observă nici un paralelism între forma bolii și concentrația diferitelor fracțiuni proteice din serul bolnavilor.

104. G.BALNUS, O.MITROIU, G.MARINESCU, A.VATABESCU, X.DUVAN Cercetări asupra valorii reacției de aglutinare virus-bacterii în diagnosticul precoce al hepatitelor epidemice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 8, 4, 539.

În lipsa unui test precis pentru diagnosticul hepatitelor epidemice, s-a încercat reacția de aglutinare virus-bacterii (AVB) propusă în acest scop de Ghimelfarb și utilizată în deosebi de unii cercetători sovietici. Reacția a fost executată pe 347 cazuri dintre care 60 de control (indivizi normali sau hepatici în afara de hepatita virotică). Rezultate: din 184 reacții, la bolnavi cu diagnostic clinic de hepatită epidemică, folosindu-se un ser poli-imunizat de iepure, s-a înregistrat un procent de 44,8% cazuri pozitive; alte 52 reacții, efectuate cu un ser mono-imunizat de iepure, au dat o proporție de 19,2% cazuri pozitive; în fine, pe 51 reacții, unde s-a folosit serul de convalescent ca ser imun, s-au înregistrat numai 13,7% cazuri pozitive. Se consideră că discordanța între diferitele rezultate publicate s-ar datorî, fie naturii epidemiei (cazuri de icter viral, alături de cazuri de ictere nevirale), fie tehnicilor de întreținere.

- 96 -

la raze ultra-violete, modificări ce traduc atenuarea virusului.

După o conservare mai lungă (120-150 zile), titrul hemaglutinant poate crește datorită unor factori nespecifici ce se pun în libertate, probabil, prin autoliza fragmentelor de ficat. Acest titru hemaglutinant nu mai este influențat prin radiațiile ultra-violete. Acești factori nespecifici se dezvoltă și în fragmente de ficat, normal conservat mult timp în glicerină, la ghețar și pot da naștere la erori de interpretare în reacțiile de diagnostic serologic al hepatitelor epidemice.

99. N. CAJAL, I. SAMUEL, S. DUMITRESCU, I. ADERCA -
Modificarea proprietăților hemaglutinante la cazurile mortale de hepatite epidemice, în perioada noiembrie 1954 - aprilie 1955.
Stud. cerc. inf. microbiol., microbiol., parazit. tol., 1955, 2, 3-4, 413.

Studiul reacției de hemaglutinare în hepatitele epidemice, început în 1951 de Cajal și colaboratorii și făcut pe un mare număr de cazuri până a în doua jumătate a anului 1954, a arătat constant în fragmentele de ficat care proveneau de la cazuri mortale de hepatită epidemică, prezența hemaglutinelor într-un titru ridicat, care varia între 1/160 și 1/640, rar 1/1280 sau 1/2560.

Se remarcă că, începând din a doua jumătate a anului 1954 și până la data comunicării, (3 mai 1955), fragmentele de ficat recoltate de la cazurile mortale de hepatită epidemică nu mai prezintă proprietăți hemaglutinante față de hematiile de găină, om (grup O), cobai, berbec, porc, ciine, pisică etc.

Studiile efectuate, demonstrează că această modificare a proprietăților hemaglutinante nu depinde de

- 97 -

prezența lipidelor în țesutul hepatic, sau de gradul de integritate al parenchimului hepatic, ci probabil de schimbările calității inf. microbului specific.

100. P. STROESCU Cercetări de histochimie în hepatitele epidemice. Bul. științ. Acad. R.P.R., Sect. St. Med., 1955, 2, 1, 137.

Pe un număr de 11 cazuri necroptice, s-a efectuat un studiu comparativ cu metode histologice și histochimice. S-a constatat existența unei încălcări grave foarte importantă a celulelor hepatice, mult mai masivă în hepatita sclerogenă decât în hepatita Botkin.

Glicogenul hepatic dispare complet, iar fosfolipidele scad mult în hepatita sclerogenă. În hepatita Botkin, glicogenul și fosfolipidele sînt numai scăzute.

În hepatita sclerogenă se produce o creștere a cantității de pigment biliar și a ferului celular, pe cînd în hepatita Botkin se constată scăderea și chiar dispariția ferului de la nivelul celulelor hepatice. Acțiunea patogenă specifică a virusului sclerogen infectant, precum și degenerescența grasă mai intensă și acumularea de fer la nivelul ficatului, determină evoluția bolii către scleroză hepatică. Virusul hepatitei sclerogene acționează în special asupra canaliculelor lui Golgi, iar virusul hepatitei Botkin are o acțiune nocivă atît asupra nucleului, cît și asupra citoplasmei, în special în ceea ce privește condriomul.

101. V. BOERU, I. DINU, A. RADVAN Studiul acizilor aminici în serul bolnavilor de hepatită epidemică. I. Doza - rea acizilor aminici liberi. Stud. cerc. inf. microbiol., microbiol., parazit. tol., 1956, 2, 1-2, 93.

S-a cercetat N. aminic liber în serul bolnavilor de hepatită epidemică pe un număr de 45 de cazuri,

- 94 -

variază între 0 (un singur caz) până la 1/320. Serul iepurilor normali inhibă mai puternic hemaglutinarea produsă de virusul gripal. Titrurile puterii anti-hemaglutinante ale serurilor sînt în funcție de regimul alimentar și întreținerea animalului.

96. N. CAJAL, I. ADERCA, Y. COPELOVICI -
L'hémagglutination dans l'étude des hépatites épidémiques Comun. prezentată la I-a Conf. a virologilor cehoslovaci, Bratislava, oct. 1955.

Lucrare de sinteză a rezultatelor obținute în Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R. cu ajutorul hemaglutinării și hemaglutinoinhibării în hepatita scleroasă și hepatita Botkin.

Se subliniază importanța metodei pentru diagnosticul de laborator (cercetări efectuate în 1624 cazuri), pentru stabilirea prezenței virusului în diferite organe, pentru aprecierea duratei de eliminare a virusurilor (studiu pe 445 bolnavi), pentru stabilirea unor proprietăți a hemaglutininei virale ce pare a face parte din grupul hemaglutininelor solubile, etc.

Se descriu factorii nespecifici de natură lipidică și fosfolipidică ce intervin în reacția de hemaglutinare, apărută în urma unor procese de autoliză.

Se semnalează, începînd cu anul 1954, apariția treptată de cazuri de hepatită cu pierderea parțială sau totală a proprietății hemaglutinante și se explică acest fenomen prin variabilitatea spontană în condiții naturale a virusului.

97. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CAJAL Interpretarea pluralității hepatitelor epidemice inframicrobiene în lumina variabilității spontane a virusurilor. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 6 3-4, 325 și Rev. Sci. Med., 1956, 1, 2, 72.

- 95 -

Începînd de la o serie de observații obținute în ultimii ani și în special de la pierderea calității hemaglutinante a virusului hepatitei epidemice, se demonstrează posibilitatea unei variabilități a calităților virusului, în condiții naturale.

La modificarea spontană a virusului, constatăată în R.P.R., se consideră că au contribuit, printre altele, excesul de antibiotice (prin excluderea unor germeni sinergici sau antagoniști), introducerea metioninei în terapia curentă a virozei și trecerea virusului prin organisme cu grade diferite de rezistență dobîndită.

Aceste elemente au modificat mediul în care virusul este obligat să se dezvolte, respectiv condițiile metabolice, ceea ce a dus treptat la modificări mai mult sau mai puțin importante, modificări care - transmise ereditar - au condus la apariția unui nou tip de virus.

Se emite ipoteza că virusul scleroasă să fi apărut în urma modificărilor naturale ale virusului Botkin, și că virusul nehemaglutinant (NHA) ar putea fi considerat ca rezultat al transformării virusului hepatitic scleroasă.

98. I. ADERCA, G. DANIELESCU, S. DUMITRESCU, V. BOEHU, N. CAJAL, I. MIHAILĂȘANU Studiu asupra factorilor nespecifici care intervin în reacția de hemaglutinare în hepatitele epidemice. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 6, 1-2, 39.

S-a cercetat evoluția titrului hemaglutinant al fragmentelor de ficat conservate în glicerină la +4° provenite de la bolnavi, decedați de hepatită epidemică și s-a constatat că în primele 30-60 zile titrul hemaglutinant scade treptat sau brusc și că este sensibil

- 92 -

93. S. MATEESCU Purtătorii de virus în hepatitele epidemice inframicrobiene. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 1-2, 49.

Pentru a se putea stabili o profilaxie eficientă în hepatitele epidemice, una din problemele cele mai importante o formează cea referitoare la pătrunderea, răspândirea și eliminarea virusurilor hepatitelor epidemice inframicrobiene din organism. Din cercetări anterioare rezultă că, în general nu se observă vreo deosebire în ceea ce privește eliminarea virusului între cazurile de hepatită epidemică Botkin și cele de hepatită epidemică sclerogenă. Totodată, s-a putut constata că bolnavul de hepatită epidemică nu este contagios numai în perioada preicterică și în primele zile de icter, ci el poate elimina virusul o perioadă mai mică sau mai mare de timp după debutul bolii. Astfel, pe lângă cazuri cu urina și materiile fecale negative încă din primul septenar, se găsesc bolnavi care elimină virusul prin fecale chiar la 205 zile de la debutul bolii.

În cazul purtătorilor de virus hepatitic, se asistă probabil la o continuare a bolii propriu zise, fără simptome clinice decalabile la terminarea bolii aparente. Virusul identificat în fecale și urină atestă existența bolii, deoarece pentru a fi eliminat într-o cantitate suficientă evidențierii lui, el trebuie să se multiplice activ în anumite țesuturi sensibile, capabile să-i ofere condițiile metabolice necesare.

Se subliniază astfel existența purtătorilor temporari de virus în hepatitele epidemice inframicrobiene, cunoașterea acestui fapt permițând stabilirea unor juste măsuri antiepidemice.

94. ACAD. ȘT. S. NICOLAU, N. CAJAL, G. MARINESCU, R. DINU, M. CELEBANU, M. BOTEZ Cercetări morfopatologice în hepa-

tite epidemice inframicrobiene. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 191.

Pe baza unui studiu morfopatologic a 66 cazuri necroptice de hepatite epidemice (25 hepatită Botkin și 41 hepatită sclerogenă), s-a stabilit că leziuni intense se întâlnesc în ficat, organ de localizare preferențial, în rinichi, capsule suprarenale și pancreas. În afară de testicul, ovar și uneori tiroidă, toate celelalte organe prezintă leziuni mai mult sau mai puțin marcate. Spre deosebire de ficat, în care se găsesc leziuni specifice (inclusii intranucleare în hepatita Botkin, scleroze masive în hepatita sclerogenă) și nespecifice, în celelalte organe se găsesc numai leziuni nespecifice infiltrative, degenerative și proliferative.

Într-un mare număr de cazuri se întâlnesc leziuni și la nivelul sistemului nervos central, leziuni ce explică atât tulburările neuropsihice din decursul bolii, cât și dereglările funcțiilor de apărare și organizare împotriva procesului infecțios.

95. I. ADERCA, G. DANIELESCU Studiu anticorpicilor antihemaglutinanți din serul iepurilor normale. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 3-4, 383.

S-a stabilit pe un număr de 126 iepuri, posibilitatea pe care o are serul de iepure normal de a inhiba reacțiile de hemaglutinare cu virus gripal și cu virusurile hepatitelor epidemice.

Iepurii au fost împărțiți în 3 grupe diferite în funcție de starea lor generală, nutriție, întreținere.

Toate serurile de iepuri normali au proprietatea de a inhiba hemaglutinarea produsă de virusul hepatitelor epidemice Botkin și sclerogene în titruri care

- 90 -

Se discută și se subliniază importanța epidemiologică a rezultatelor acestor cercetări.

90. R.DINU Morfofiziopatologia hepatitelor epidemice virotice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 1-2, 55.

O sinteză a datelor anatomice care diferențiază hepatita Botkin de hepatita sclerogenă, forme de hepatită mai frecvent întâlnite în R.P.R. Este prezentată, în mod schematic, interpretarea fiziopatologică a manifestărilor morfologice din hepatite, care consideră organismul ca un tot, ce reacționează cu toate constituentele sale împotriva virusurilor hepatitice. Se insistă asupra rolului și stării funcționale a sistemului nervos central, factor de corelație și de adaptare, de care depind funcțiile întregului organism, atât în stare normală, cât și în stare patologică.

91. S.BRUCKNER, G.MARINESCU Hepatite epidemice la copii. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 1-2, 23.

Studiu clinic și de laborator pe 1678 cazuri de hepatită epidemică.

Frecvența cea mai mare a fost observată la grupa de vîrstă școlară. S-au înregistrat cazuri numeroase și la grupa de vîrstă 0-1 an (214 cazuri, adică 12,6%). Se trec în revistă principalele semne clinice ale hepatitei epidemice a copilului exprimate statistic.

Ancheta epidemiologică arată că la sugari, un număr mare (aproximativ 55%) sînt hepatite prin inoculare. Evoluția clinică este deosebită de cea a adultului, în sensul că se observă semne particulare copilului și afectarea frecventă și a altor organe (pneumonii de tip interstițial), ceea ce dovedește participa-

91

rea întregului organism la boală.

Pronosticul este mult mai grav decît la adult.

Examenle de laborator (probe funcționale, hepatice, hemograma, analiza de urină), permit un diagnostic în cazurile fruste și pînă la un anumit punct orientarea în pronostic.

92. I.IVAN, N.CAJAL, I.SPINU Epidemiologia și profilaxia hepatitelor epidemice virotice. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 1-2, 75.

Sînt prezentate unele cercetări epidemiologice ale epidemiei de hepatită virotică din țara noastră completate cu date cunoscute din literatura medicală de specialitate cu privire la epidemiologia hepatitelor epidemice inframicrobiene.

Se insistă asupra caracterului ascendent al afecțiunii (de nouă ori mai multe îmbolnăviri înregistrate ca numărul cazurilor de febră tifoidă, endemo-epidemică în 1953), precum și asupra caracterului curbei morbidității ce se prezintă ca o linie în platou, diferind astfel de alte epidemii ca și de primii ani ai epidemiei actuale. Se semnalează că în primele 9 luni ale anului 1953, morbiditatea pe grupe de vîrstă a fost de asemenea diferită: 0-3 ani = 3,6%; 4-6 ani = 4,4%; 7-15 ani = 12% și peste 15 ani = 86%.

Cît privește letalitatea, în cadrul letalității generale, hepatitele epidemice au cauzat în 1952, 34% din totalul deceselor din clinicile de boli contagioase din București.

În cadrul cercetărilor privind profilaxia, măsurile de dezinfecție au constituit o preocupare importantă, ele fiind diferite urmărite în funcție de focarul familial sau colectiv.

Se insistă în mod deosebit asupra măsurilor ce trebuiesc luate pentru prevenirea hepatitei de inoculare.

- 88 -

Curba arată o creștere a anticorpilor urmată de o scădere a acestora chiar dacă inoculările se fac în continuare.

Această scădere este urmată de o nouă creștere la un nivel mai ridicat decât prima dată. Dacă se continuă inoculările titrul scade din nou, după care se ridică la un prag mai ridicat urmat de o nouă scădere. Aceste scăderi arată insuficiența unei imunizări prea intensive, dacă în efectuarea ei nu se respectă legea intervalelor.

87. P.STROESCU, G.DANIELESCU, I.ADERCA -

Repartiția inegală a virusului hepatitelor epidemice în ficatul uman. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 4, 3-4, 323.

La examenul ficatului, provenit de la oameni morți cu hepatită epidemică, s-a constatat prezența unor zone care diferă din punct de vedere macroscopic și microscopic. Aceste zone corespund unor procese de congestie, de încărcare grăsă și de scleroză.

Conținutul în virus, în diferite zone, pus în evidență, prin reacția de hemaglutinare, crește de la zona de congestie, către zona de încărcare grăsă, apoi scade în zona de scleroză.

Polimorfismul leziunilor hepatice este mult mai frecvent la adult decât la copil.

Aceste constatări atrag atenția asupra posibilităților de erori în diagnosticul bazat pe biopsii hepatice.

88. N.CAJAL Diagnosticul de laborator al hepatitelor epidemice inframicrobiene. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1954, 2, 1-2, 41.

După o scurtă trecere în revistă a probelor uzu-

- 89 -

ale, nespecifice, folosite în diagnosticul hepatitei epidemice, se descriu amănunțit unele metode de diagnostic etiologic și în special: reacția de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare (HA și HAI), reacția de aglutinare a bacteriilor încărcate cu virus (A.V.B.), reacția de fixare a complementului (R.F.C.), intradermoreacția cu virus atenuat și biopuncția hepatică. Se subliniază pentru fiecare din aceste metode avantajele și dezavantajele respective și se recomandă pentru diagnosticul curent, reacția de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare cu antigen hepatic.

89. N.CAJAL Cercetări asupra purtătorilor de virus în hepatitele epidemice inframicrobiene. Commun. prezentată la Ses.gen.a Acad.St.R.P.Ungare, iunie 1954.

Cu ajutorul reacției de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare, s-a putut dovedi existența unor bolnavi de hepatită epidemică ce elimină virusul prin fecale un timp mai mult sau mai puțin îndelungat de la sfârșitul bolii clinice.

Intr-adevăr, în timp ce la 80% din cei 445 bolnavi cercetați virusul a putut fi pus în evidență în fecale numai în primele zile de boală sau cel mult în septenarul vindecării, la 20% din cei cercetați, virusul a putut fi găsit între 3 și 25 zile de la vindecarea lor clinică. Excepțional, virusul a putut fi găsit și mult mai târziu la 98, 180 și respectiv 205 zile de la începutul convalescenței.

Interpretând datele constatate, în lumina unor rezultate obținute în experimentația cu alte virusuri și în special în lucrări ce au folosit metoda reflexelor condiționate, se consideră că în cazul purtătorilor de virus este vorba de o continuare a bolii într-o formă asimptomatică.

- 86 -

Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 2, 1-2, 2o7.

În vederea unui studiu comparativ, s-a urmărit comportarea în oul de găină embrionat a trei tulpini de virus hepatitic sclerogen (M.F. și Stef.) și a uneia de hepatită Botkin (A), după inocularea alantoidiană. Tulpinile hepatitei sclerogene M și F permit ecloziunea în timp ce tulpina Stef. produce moartea a 90% din embrioni în 5-6 zile de la inoculare. Tulpina de virus hepatitic Botkin (A) omorâă embrionii în 70% din cazuri (13 treceri), embrionii fiind mici, inși - ficient dezvoltati, cu cordul hipertrofiat și palid. Emulsiile de embrion total și inconstant, cele de membrană corioalantoidiană și ficat produc hemaglutinarea, inhibată specific de serurile bolnavilor cu hepatită de același tip.

84. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CAJAL, S.MATEESCU, M.CEPILEANU, E.LISSIEVICI, Y.COPELOWICI Diferențierea hepatitei Botkin de hepatita sclerogenă cu ajutorul reacției de hemaglutinoinhibare. Comun.Acad.R.P.R. 1953, 2, 3-4, 133.

Folosind două virusuri hepatitice, cel al hepatitei Botkin și cel al hepatitei sclerogene, s-au putut pune în evidență, prin reacția de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare, diferențe nete între aceste două virusuri. Serurile provenite de la cazuri de hepatită sclerogenă, ce inhibă constant aglutinarea cu virusul omolog, nu inhibă pe cea produsă de virusul Botkin; în același timp, seruri ce inhibă hemaglutinarea cu virus Botkin, nu o inhibă pe cea produsă de virusul sclerogen.

Ac aceste date confirmă, încă odată, pluralitatea virusurilor hepatitelor icterigene.

- 87 -

85. R.PORTOCALIA, M.MESROBEANU, N.CAJAL, M.MITRICA, E.PODHORSKI. Dozarea acizilor nucleici în serul bolnavilor de hepatită epidemică sclerogenă. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 2, 3-4, 283.

Cu ajutorul unei tehnici originale s-a efectuat dozarea acizilor nucleici în 128 de seruri, dintre care 46 recoltate de la bolnavi de hepatită epidemică sclerogenă, 37 de la bolnavi cu diverse afecțiuni, 10 de la femei gravide și 35 de la invidizi sănătoși.

Cifrele obținute sînt: 0,77-1,97 gr % la normali, 0,82-1,99 gr % în diferite afecțiuni și 3,5-4,4 gr % la femei gravide; în cazurile de hepatită sclerogenă valorile obținute sînt: 1,02-2,50 gr % în cazurile benigne, 1,23-3,50 gr % în cele medii și 2,28-6,25 gr % în cazurile grave. În cazurile de icter cataraal cifrele oscilează între 0,50 și 1,80 gr %.

Metoda de dozare a acizilor nucleici în serul bolnavilor de hepatită epidemică, permite să se obțină o imagine precisă a gradului de distrucție a celulelor hepatice; ea face deasemenea posibilă supravegherea evoluției bolii.

86. I. ADERCA, G. POPESCU - Cercetări asupra elaborării de anticorpi la animale inoculate cu virusul hepatitei epidemică sclerogene. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 2, 1-2, 85.

Se studiază curba creșterii anticorpilor anti-hemaglutinanți la iepurii inoculați cu virusul hepatitei epidemică sclerogene. Inoculările au fost făcute pe cale intraperitoneală cu 0,5 ml emulsie antigen hepatic diluat 1/10 la interval de 7-10 zile.

- 84 -

Eliminarea virusului, după "vindecarea clinică" demonstrează că cel considerat vindecat, continuă marea sub o formă torpidă, asimptomatică.

81. N. CAJAL, S. MATESCU, E. LISSIEVICI, G. OPRESCU, M. CE -
PEANU, Y. COPELOVICI, R. CAPRARU Aplicarea reacției
de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare în diag-
nosticul hepatitelor epidemice inframicrobiene.
Rev.St.Med., med.inter., 1953, 5, 11.

În serul bolnavilor de hepatită epidemică au putut fi puși în evidență anticorpi hemaglutinoinhibanți cu ajutorul reacțiilor de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare, antigenul folosit fiind constituit din emulsie de ficat hepatic. Reacția este considerată pozitivă la un titru superior lui 1/40.

Cu ajutorul acestor reacții se poate stabili timpul de virus (Botkin sau sclerogen), cazurile inapărante clinice (42,85%), precum și durata de eliminare a virusului prin urină și materii fecale.

82. R. DINU, M. BOYCE Documente morfologice și interpreta-
rea fizio -patologică a unor turburări neurolo-
gice și psihice observate în actuala epidemie de
hepatită inframicrobiană. Stud.cerc.inframicro-
biol., microbiol., parazitol., 1953, 4, 3-4, 291.

S-au studiat turburările neuro-psihice la un număr de 200 cazuri de hepatită epidemică (forme cu evoluție relativ normală), spitalizate în cursul celui de al doilea semestru al anului 1952. Au fost urmărite totodată aspectele anatomo-patologice ale sistemului nervos la 9 cazuri letale, care în timpul bolii au prezentat fenomene neuro-psihice.

În timpul fazei preictice, 53% din bolnavi au prezentat turburări nervoase, psihice sau mixte, aste-

- 85 -

nie, lipotimii și amețeli, cefalee difuză sau localizată, turburări ale ritmului somnului, turburări de caracter. Frecvența crescută a acestor turburări la bolnavii de hepatită epidemică a permis să se individualizeze o formă specială de debut a bolii, forma cu debut neuro-psihic.

În faza icterică, turburările neuro-psihice se întâlnesc la 32% din bolnavi și se manifestă sub formă de astenie, cefalee, diminuarea reflexelor osteotendinoase, diminuarea sau uneori abolirea reflexului foto-motor, simptome vestibulare, irascibilitate, anxietate, nystagmus (5% din cazuri).

Studiul comparativ cu cazurile de hepatită epidemică a 25 cazuri de icter mecanic, a dus la concluzia că în icterul mecanic, sindromul neuro-psihic predominant este depresivitatea, iar în icterul epidemic, anxietatea.

În faza de convalescență, hepatita epidemică poate constitui punctul de plecare al unor nevroze anxioase.

În ce privește aspectele anatomo-patologice întâlnite la nivelul sistemului nervos, acestea sînt expresia unor turburări de dinamică circulatorie: stază, edem, microhemoragii meningeale sau parenchimatoase.

Se interpretează din punctul de vedere al nervosului pavlovian turburările sistemului nervos din cursul hepatitei epidemice și rolul raporturilor patologice temporare stabilizate în apariția tardivă a disfuncțiilor hepatice care, par a fi de origine neurogenă.

83. ACAD.ST.S. NICOLAU, N. CAJAL, M. CEPEANU, C. ALBU Com-
portarea diferită a unor virusuri de hepatită
sclerogenă și hepatită Botkin după inoculare pe
membrana corioalantoică a embrionului de găină.

- 82 -

"Zilele medicale Romîno-Sovietice", 17 apr. 1952.

Expunere a datelor cunoscute din literatură începînd cu momentul deosebit în care Botkin în 1885 a emis ipoteza etiologiei infecțioase a icterului cataral, insistîndu-se asupra cunoștințelor cu privire la etiologia, histopatologia și imunitatea bolii.

Datele clasice prezentate sînt completate cu rezultatele cercetărilor proprii scoțîndu-se în evidență noțiunea pluralității hepatitelor epidemice inframicrobiene. Se descriu caracteristicile hepatitei Botkin și în special, a hepatitei sclerogene, entitate nosologică recent identificată în R.P.R. și se subliniază diferențele ce rezidă mai ales în tabloul histopatologic (prezența triadei I.N.K. în hepatita Botkin, absența incluziilor și abundența proliferare a țesutului conjunctiv în hepatita sclerogenă) și în lipsa unei imunități încruciate.

Date privind proprietățile virusurilor și experimentația sînt de asemeni expuse, accentul punîndu-se pe rezultatele cercetărilor proprii.

79. N. CAJAL, S. MATEESCU, G. POPESCU, EL. LISSIEVICI, M. CĂPIEANU Date obținute cu ajutorul reacției de hemaglutinînhibare în hepatita epidemică sclerogenă. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 2, 1-2, 67.

Reacția de hemaglutinînhibare realizată cu serul bolnavilor de hepatită (100% cazuri) utilizîndu-se ca antigen, emulsii de ficat de om mort cu aceeașă viroză, este pozitivă în 81,38% din cazurile urmărite în plină boală. Un titru superior lui 1/40 este considerat pozitiv.

S-au realizat 238 reacții cu serurile contactilor cu bolnavii de hepatită, cu 42,85 % din cazuri pozitive. La 382 persoane sănătoase s-au găsit un pro-

- 83 -

cent de reacții pozitive de 12,82%, ceea ce se explică prin imunizările oculte în decursul bolii înapărente clinic. Experimental, la cobai și iepuri înoculați cu virusul respectiv s-au pus în evidență anticorpi hemaglutinînhibanți.

80. N. CAJAL, EL. LISSIEVICI, S. MATEESCU, G. POPESCU, Y. COPELOVICI, R. CĂPIARU Durata eliminării virusurilor hepatitelor epidemice la bolnavi și la convalescenți. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, 2, 3-4, 271.

S-au studiat pe 445 bolnavi și convalescenți de hepatită epidemică, durata de eliminare a virusurilor. La 219 bolnavi s-a încercat punerea în evidență a prezenței virusului în materiile fecale și în urină, la 116 bolnavi, numai în urină și la 116 și în lichidele de spăltură nazofaringiană. Pentru a stabili evoluția eliminării virusului specific, la 51 bolnavi examenul a fost repetat de cîteva ori.

Metoda folosită a fost reacția de hemaglutinare și hemaglutinînhibare utilizîndu-se drept antigene emulsii centrifugate de materii fecale, urină și lichidele de spăltură nazofaringiană; pentru inhibarea hemaglutinării s-au utilizat serurile standard anti Botkin și anti sclerogene.

Cercetările efectuate au permis să se stabilească printre altele că:

Virusul hepatitei se elimină, în mod constant, prin materiile fecale, mai rar prin urină, găsindu-se în mod excepțional și în secrețiile nazofaringiene.

Eliminarea virusurilor poate avea loc în timpul bolii pînă la un moment mai mult sau mai puțin depărtat de momentul vindecării clinice; în unele cazuri, el poate fi eliminat însă și după această perioadă (după cercetările autorilor, pînă la 255 zile).

- 80 -

ficatului. Cercetările au fost executate pe 63 cazuri, (44 biopsii după metoda Röhrlm Iversen și 19 necropsii), în diferite stadii, începând de la prima săptămână de boală și până la a 25-a.

Pe secțiunile de ficat incluzionate în parafină și colorate după diferite metode, în primele faze ale bolii s-a putut pune în evidență prezența unei infiltrații masive cu elemente polinucleare predominante și cu mononucleare; într-un stadiu mai avansat acest aspect se inversează. Totuși, în aceste cazuri - unde aspectul de infiltrație pe toate secțiunile este dominat de celule mononucleare - pot exista zone de infecție tisulară, probabil recentă, care la aspectul unei inflamații acute cu predominanță leucocitelor polinucleare. De asemenea, în timpul perioadei inițiale a maladiei se observă importante modificări hiperemice ce contrastează net cu imaginile întâlnite în hepatita inframicrobiană de tip Botkin. Cercetările efectuate arată că ea diferă de altfel fundamental de aceasta din urmă. Procesele de multiplicare, caracterizate în hepatita Botkin prin numeroase kariokineze, sînt extrem de rare în această hepatită virală, în care predomină frecvența pseudo-celulelor gigante, apărute în urma multiplicării amitotice rapide.

Nu s-a putut pune în evidență prezența incluziunilor nucleare nici în acest stadiu, nici în perioadele mai înaintate ale bolii.

Aspectul general al ficatului se modifică cu atît mai mult cu cît evoluează boala. Tesutul glandular are tendința de a fi înlocuit în parte sau chiar total printr-un țesut conjunctiv tânăr. În cazurile grave, cu sfîrșit letal, țesutul scleros de neoformație poate înlocui pînă la 3/4 din suprafața secțiunii examinate. Numeroase canalicule biliare de neoformație strădăsc acest țesut, a cărui proveniență hepatică este de nerecunoscut. Unele celule din câmpul micros-

- 81 -

copic prezintă degenerescențe variate (aspect vacuolar, necrobioza cu nucleu pionic, degenerescență acromatică). Deseori celula hepatică pierde complet aspectul său morfologic caracteristic, prezentînd aspectul de umbră celulară.

77. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CAJAL Ultimele cercetări din R.P.R. asupra hepatitelor epidemice inframicrobiene. Rev. St. Med. med. inter., 1952, 4, 1, 12.

Date cu privire la cercetările efectuate în R.R. în epidemia de hepatită epidemică ce a debutat în 1948 și care au condus la stabilirea pluralității hepatitelor epidemice inframicrobiene. Sînt expuse mai ales rezultatele obținute în urma studiului morfologiei electronice, proprietăților virusului, aspectului histopatologic, tabloului clinic și hematologic al hepatitei sclerogene.

Astfel, calitățile hemaglutinante, acțiunea unor agenți fizici și chimici asupra virusului sclerogen, cultivarea lui și modificările produse în oul de găină embrionat, repartitia virusului în organismul uman, leziunile ficatului în boala naturală, caracterele clinice și epidemiologice ale hepatitei sclerogene și aspectele hemo-medulogramei sînt cu amănunțime redată.

Datele obținute în urma ultimelor cercetări realizate în R.P.R., conduc pe de o parte la stabilirea caracteristicilor hepatitei sclerogene, iar pe de altă parte, la precizarea diferențelor față de celelalte hepatite cunoscute, întărind în acest fel noțiunea pluralității hepatitelor epidemice inframicrobiene.

78. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CAJAL Date asupra etiologiei, histopatologiei și imunității în hepatitele epidemice inframicrobiene. Comun. prezentată la

- 78 -

precizarea naturii virotice a acestora prin studii histopatologice, găsirea incluziilor specifice, experimentația pe animale de laborator și detectarea inframicrobilor. În același timp, s-a pus la punct criteriul de diagnostic prin prezența triadei I.N.K. și a integrat "icterul cataral" în cadrul hepatitei Botkin. Studiul precizează condițiile apariției valurilor epidemice, semnalează cazurile de boală înapărentă și stabilește datele pozitive de transmitere a bolii la animale.

În hepatita sclerogenă s-a putut stabili cadrul histopatologic total diferit de cel al bolii Botkin, diferențe clinice între cele două hepatite, aplicarea reacției de hemaglutinare; studiul unor proprietăți ale virusului, studiul singelui periferic, precum și dozarea acizilor nucleici în serul bolnavilor.

74. N. CAJAL, S. MATEESCU, EL. LISSIEVICI, G. POPESCU, M. CE-
PLEANU, R. CAPRARIU Repartiția virusului hepatitei e-
pidemice sclerogene în organismul uman. Stud.
cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol.,
1952, 2, 1-2, 101.

Folosindu-se reacția de hemaglutinare și hema-
glutino-inhibare s-a dovedit că virusul hepatitei epi-
demice sclerogene se găsește constant în concentrație
mare în ficat, duoden, pancreas și rinichi și în can-
titate mai redusă în jejun-ileon.

În stomac, intestinul gros, capsulele suprare-
nale, splină, plămân, creier, creieruș și măduvă, vi-
rusul poate fi inconstant pus în evidență; el lipsește
de regulă în tiroidă, testicol și ganglionii lim-
fatici.

Virusul hepatitei epidemice sclerogene este deci
un virus cu afinitate viscerotropă dar în anumite ca-
zuri el poate fi întâlnit și în țesuturi de proveni-

- 79 -

ență ectodermică având deci și o posibilitate pantro-
pă.

75. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CAJAL, C. ALBU, M. CEPLEANU Cul-
tivarea virusului hepatitei epidemice scleroge-
ne în oul de găină embrionat. Stud. cerc. infra-
microbiol., microbiol., parazitol., 1952, 2, 1-2,
29.

Inocularea virusului hepatitei epidemice infra-
microbiene sclerogene pe membrana chorioalantoidiană,
în sacul vitelin și amniotic, a embrionului de găină,
produce după a 3-a trecere leziuni constante ale em-
brionilor, care ajung însă vii la momentul ecloziunii.

Leziunile cele mai interesante se găsesc în fi-
cat. Ele devin aparente la 3 zile după inoculare și
sînt cu atât mai puternice cu cît ne apropiem de me-
mentul ecloziunii. Membrana chorioalantoidiană prezin-
tă inconstant, numai după inoculare, pe membrana co-
rioalantoidiană, leziuni de tip congestiv, infiltra-
tiv și proliferativ.

După a 9-a trecere cu antigene provenite din fi-
catul embrionilor, ca și din embrionii totali, se ob-
țin hemaglutinări pozitive ce sînt inhibitate de serul
de convalescent de hepatită epidemică inframicrobiană
sclerogenă.

76. ACAD. ST. S. NICOLAU, C. ZAMFIR, N. CAJAL, G. BAIMUS, M. SE-
FEANU-FIRICA, S. MATEESCU, E. TURCU, I. NICOLAESCU
Leziunile ficatului în hepatita epidemică în
inframicrobiană sclerogenă. Bul. științ. Acad. R.P.R.
Sect. St. Med., 1952, 2, 1, 105.

Cu ocazia studiului unui tip nou de hepatită vi-
rală, hepatita epidemică inframicrobiană sclerogenă,
identificată în R.P.R. în 1949, se descriu modifică-
rile histopatologice date de acest virus la nivelul

- 76 -

sau menținerea în glicerină o conservă. Se recomandă reacția de hemaglutinare și de hemaglutinoinhibare pentru diagnosticul și studiul hepatitei epidemice inframicrobiene sclerogene.

71. D. HORTOPAN, N. POARTA Cirozele postictice și etiologia cirozelor. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, 1-2, 193.

Epidemiile de hepatită infectioasă apărute în orașul și raionul Turnu Severin după 1948; au făcut să se remarce numeroase cazuri de icter cu evoluție imediată sau tardivă către ciroză. Importanța primordială a rolului etiologic a hepatitelor epidemice în etiologia cirozelor este clar demonstrată, ele trebuie considerate ca hepatite cronice evolutive de natură virotică.

Din cercetările făcute pe cazurile de ciroză internate în serviciul medical al Spitalului nr. 1 Turnu Severin, timp de un an, rezultă pe de o parte că 80% din bolnavi aveau în antecedente un icter infecțios, iar pe de altă parte că hepatita inframicrobiană cronică evolutivă poate realiza toate formele anatomo-clinice de ciroză. Cu ajutorul biopsiei prin puncție s-au făcut studii histologice urmărindu-se procesul evolutiv cirogen.

Datele demonstrate impun necesitatea reînnoirii radicale a concepției după care cirozele hepatice ar fi datorite unei intoxicații alcoolice, în scleroza hepatică alcoolul având doar un rol adjuvant ca și avitaminosele și insuficiențele proteice. Nu există ciroză fără virusul hepatitei infectioase. În consecință icterul infecțios trebuie considerat ca o maladie serioasă pe care echelile îndepărtate pot s-o facă foarte gravă chiar dacă infecția inițială ia un caracter frust. Tratamentul trebuie să fie

- 77 -

complet, regimul alimentar adecuat, repaosul prelungit, iar supravegherea medicală de lungă durată.

72. ACAD. ST. S. NICOLAU, R. PORTOCALA, D. DRAGOMIRESCU, N. CAJAL, R. DINU Date morfologice asupra virusului hepatitei epidemice sclerogene, studiat cu ajutorul microscopului electronic. Comun. Acad. R. P. R., 1951, 1, 8, 895.

Inframicrobul hepatitei sclerogene, examinat cu ajutorul microscopului electronic, se prezintă de cele mai multe ori - atunci când germeii sînt izolați - sub formă de mici sferule mai mult sau mai puțin regulate.

Dimensiunile acestor forme sînt în medie de 90-100 mμ cu dimensiuni maxime de 120 mμ și minime de 80 mμ.

Atunci când germeii sînt dispuși câte 2 sau câte 3, ei pot apărea aplatizați, în formă discoidală, amintind pînă la un anumit punct aspectul hematiilor aranjate în formă de fișic.

Dimensiunile virusului hepatitei sclerogene sînt aproximativ de 2 ori mai mici decît cele ale virusului hepatitei Botkin.

Aceste date constituie un argument în plus, confirmînd noțiunea stabilită anterior asupra pluralității hepatitelor epidemice inframicrobiene.

73. R. PORTOCALA Cercetări asupra hepatitelor epidemice. Comun. prezentată la inaugurarea Inst. de inframicrobiologie (12 iulie 1951).

Lucrarea este o expunere rezumativă a contribuției școlii române de inframicrobiologie la studiul hepatitelor epidemice. Aceste cercetări au avut ca rezultat identificarea hepatitei ce a bîntuit în țara noastră înainte de 1948, cu hepatita Botkin și cu

- 74 -

rusurilor, morfopatologiei, etc., hepatitei Botkin, hepatitei sclerogene și celei prin ser homolog.

68. N. CAJAL, S. MATEESCU, E. LISSIEVICI Hemoaglutinarea produsă de virusul hepatitei epidemice inframicrobiene sclerogene. Comun. Acad. R.P.R., 1951, 1, 8, 817.

Virusul hepatitei epidemice inframicrobiene sclerogene, aglutinează intens hematiile de găină și cobai, mai puțin intens pe cele de berbec și de om (grup O), slab hematiile de broască.

Ca antigen în reacție s-au folosit fragmente de ficat, recoltate de la 4 cazuri mortale de hepatită epidemică, cari conservate în glicerină la +4°C au putut fi utilizate în reacția de hemoaglutinare și după 2 luni.

Serul de convalescent inhibă reacția de hemoaglutinare până la diluția de 1/1.280.

69. N. CAJAL, S. MATEESCU Cîteva proprietăți ale virusului hepatitei epidemice inframicrobiene sclerogene. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1951, 2, 4, 123.

Folosind reacția de aglutinare a hematiilor de găină și bazați pe experiențe anterioare în care au dovedit proprietatea hemoaglutinantă a virusului hepatitei sclerogene, autorii izbutesc să determine unele proprietăți ale acestui virus.

Astfel temperatura de -16°C după cîteva înghețuri și dezghețuri succesive nu modifică virulența acestui virus, care rezistă și la temperatura de +56°C timp de 255 minute, iar la temperatura de fierbere a apei aproape 4 minute.

Glicerina combinată cu acțiunea temperaturii

- 75 -

joasă (+4°C) conservă virusul cel puțin 95 zile reușind să mărească chiar virulența inițială a preparatului de organ, menținînd fix titrul virusului astfel conservat timp de cel puțin 80 zile. Virusul nu difuzează în glicerină.

Razele ultraviolete încep să atenueze virusul după 5 minute și îl inactivează abia după 100 de minute de iradiere.

Astfel, virusul hepatitei epidemice inframicrobiene sclerogene prin unele proprietăți ale sale se dovedește a fi față de unii agenți fizici mult mai rezistent decît alte virusuri cunoscute. Aceste proprietăți trebuiesc însă interpretate în spiritul unui decalaj posibil între puterea patogenă și cea hemoaglutinantă, decalaj semnalat de altfel de Hirst în cazul virusului gripal.

70. N. CAJAL, S. MATEESCU, E. LISSIEVICI Studiul hemoaglutinării în hepatita epidemică sclerogenă. Comun. prezentată la Soc. St. Med., București, 27 dec. 1951.

S-a studiat reacția de hemoaglutinare produsă de virusul hepatitei epidemice inframicrobiene sclerogene, folosind în această reacție hematii de la diferite specii animale: găină, cobai, om (grup O), berbec, broască. Virusul produce în mod constant aglutinarea hematiilor de găină și cobai, mai slab a hematiilor de berbec și om și foarte slab a celor de broască. Reacția este inhibată în mod specific de serul de convalescent de hepatită epidemică.

S-a urmărit de asemenea acțiunea exercitată de diferiți factori fizici și chimici asupra puterii hemoaglutinante a virusului hepatitei epidemice sclerogene și s-a constatat că temperatura ridicată, razele ultra-violete, filtrarea prin filtre Seitz și Berkefeld atenuază puterea hemoaglutinantă, pe cînd frigul

- 72 -

IV

HEPATOVIROZE

65. ACAD. ST.S.NICOLAU, C.ZAMPIR, R.PORTOCALA, G.BALMUS, M.SEPERANU, N.CAJAL, I.NICOLAESCU, E.TURCU, S.MATEESCU
Hepatita epidemică sau hepatite epidemice ?
Bul.ştiinţ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med., 1950, 2, 9, 1103.

În urma studiului epidemiologic, imunologic şi histopatologic al epidemiei de hepatită epidemică cu debut în cursul anului 1948 în R.P.R., se conchide că această hepatită este provocată de un alt virus decît acela descris de Nicolau şi colaboratorii săi în epidemia din 1941-1944.

Aceste concluzii se bazează în primul rînd pe aspectul incidenţei sezoniere, pe lipsa unei imunităţi încrucişate şi mai ales, pe caracterul histopatologic.

Într-adevăr, în timp ce hepatita epidemică tip Botkin are o incidenţă maximă în lunile de toamnă, hepatita actuală se observă în lunile de primăvară.

Unii bolnavi din recenta epidemie, au avut icter de tip Botkin în epidemia din 1941-1944; deci, reiese lipsa imunităţii încrucişate; între cele două hepatite epidemice.

Aspectul histopatologic al ficatului din noua epidemie (biopuncţii şi necropsii) arată o diferenţă netă faţă de tabloul histopatologic descris în epidemia din 1941-1944. Astfel, hepatita Botkin este o hepatită seroasă, în timp ce actuala hepatită oferă un caracter scleros, cu destul de rare kariokineze iar incluziile celulare lipsesc complet. Aceste constatări

- 73 -

ri permit să se afirme că nu există o hepatită epidemică, ci hepatite epidemice inframicrobiene.

66. ACAD. ST.S.NICOLAU Hepatitele epidemice inframicrobiene. Stud.cerc.inframicrobiol., 1950, 1, 1, 33.

Lucrare de sinteză privind concepţia autorului şi a şcolii sale asupra pluralităţii hepatitelor icterigene inframicrobiene.

Se precizează decelarea în R.P.R. a 3 tipuri de hepatită virotică: hepatita icterigenă inframicrobiană, identificată ca boala lui Botkin (Nicolau şi colaboratori, 1943-1944), hepatita inframicrobiană sclerogenă (Nicolau şi colaboratori, 1950) şi hepatita prin ser homolog.

Se dau amănunte cu privire la primele două din aceste hepatite în special referitoare la agentul etiologic, experimentaţiile şi caracterele histopatologice.

Se insistă asupra diferenţelor dintre hepatita Botkin şi hepatita sclerogenă, diferenţe evidenţiate prin caracterele epidemiologice, prin lipsa imunităţii încrucişate şi mai ales prin modificările histopatologice de la nivelul ficatului (prezenţa incluziilor, nucleolilor monstruoşi şi a kariokinezelor multiple în hepatita Botkin; absenţa incluziilor şi abundenţa prghiferare de ţesut conjunctiv în hepatita sclerogenă).

67. N.CAJAL Hepatitele epidemice inframicrobiene. în "Actualităţi în boli contagioase", Ed.de Stat, Bucureşti, 1951, 175.

Referat general asupra problemei, insistîndu-se în special asupra lucrărilor româneşti ce dovedesc pluralitatea virusurilor hepatitice. Se dau amănunte asupra etiologiei, experimentaţiei, proprietăţilor vi-

- 70 -

mai după inocularea virusului vaccinal.

Imunitatea antivaccinală nu este modificată de administrarea acestui hormon suprarenal. Această din urmă constatare justifică continuarea experiențelor în vederea unei eventuale introduceri în practica curentă a vaccinării antivariolice, sub protecția cortizolului, în scopul diminuării leziunii vaccinale.

- 71 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

57. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală, N.Cajal - Cercetări asupra ameliorării recoltei de virus vaccinal cultivat pe pislea de vițel. An.Acad.R.P.R.,Sect. St.Med., 1949, 1, mem.15, 477.
58. R.Portocală, N.Cajal - Acțiunea imunoglobulinelor serice asupra virusului vaccinal. Bul.științ.Acad. R.P.R. Sect.St.Med., 1950, 2, 10, 1391.
59. N.Cajal, G.Tulpan - Influența virusului vaccinal asupra producerii hemolizinelor în organismul iepurelui. Comun.Acad.R.P.R., 1951, 1, 3, 291.
60. N.Cajal, D.Sărățeanu - Influența virusului vaccinal asupra titrului aglutininelor antitifice la iepuri imunizați contra bacilului Eberth. Comun.Acad.R.P.R., 1951, 1, 6, 517.
61. A.Derevici, E.Soru, H.Veiner, R.Kahane, M.Gruia - Acțiunea hialuronidazei administrate parenteral asupra cultivării virusului vaccinal pe tegumentul iepurelui. Comun.Acad.R.P.R., 1951, 1, 7, 659.
62. N.Cajal, I.Aderca, R.Căpraru - Influența virusului vaccinal asupra dezvoltării organismului iepurelui. Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol.,parazitol., 1952, 2, 1-2, 213.
63. S.Mateescu, I.Birzu, R.Căpraru - Acțiunea radiațiilor ionizante asupra imunității inframicrobiene. I. Acțiunea razelor roentgen asupra imunității antivaccinale experimentale. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, 8, 4, 551.
64. N.Cajal, Y.Copelovici - Influența acetatului de cortizon asupra infecției și imunității vaccinale. Comun.prezentată la Inst.de inframicrobiologie al Academiei R.P.R., 4 feb. 1958.

- 68 -

61. A.DEREVICI, E.SORU, H.VEINER, R.KAHANE, M.GRUIA
Acțiunea hialuronidazei administrate parenteral
asupra cultivării virusului vaccinal pe tegumen-
tul iepurelui. Comun.Acad.R.P.R., 1951, 1,7,659.
Se studiază acțiunea hialuronidazei testiculare
administrată pe cale parenterală, asupra virusului vac-
cinal, cultivat pe tegument de iepure.
Administrarea extemporanee sau cu 24 ore înainte,
a hialuronidazei, nu modifică în mod sensibil titrul
tulpinii vaccinale, nici din punct de vedere calita-
tiv, nici cantitativ.
Injectarea enzimei 24 ore după inoculare provoacă
o creștere a titrului produsului raclat, precum și
a cantității recoltate.
Rezultatele acestor experiențe poate fi utilizat
în practică la prepararea în cantitate mare a limfei
vaccinale.
62. N.CAJAL, I.ADERCA, R.CAPRARU Influența virusului vac-
cinal asupra dezvoltării organismului iepurelui.
Stud.cerc. Inframicrobiol., microbiol. parazitol.,
1952, 2, 1-2, 213.
S-a urmărit evoluția ponderală a unui lot de 49
iepurii inoculați tegumentar cu virus dermovaccinal în
comparație cu un număr egal de animale martore.
După 4 luni, creșterea medie a animalelor inocu-
late era de 319 gr față de 78 gr la animalele mar-
tore. După această perioadă nu se mai observă diferen-
țe, animalele rămânând în continuare la decalajul de
pondere stabilit. Se propune aplicarea vaccinării an-
tivaricole la animalele furnizoare de carne.
63. S.MATESCU, I.BIRZU, R.CAIARU Acțiunea radiațiilor
ionizante asupra imunității inframicrobiene. I.
Acțiunea razelor roentgen asupra imunității an-

- 69 -

- tivaccinale experimentale. Stud.cerc. inframi-
crobiol., microbiol., parazitolog., 1957, 2, 4, 551.
- S-a urmărit acțiunea radiațiilor roentgen după
o unică iradiere a întregului corp al animalului de
experiență, asupra imunității stabilite în urma infec-
ției vaccinale la iepure. Iradierea era executată cu
o doză de 600 r la 180 kv, 10 mA.
În urma cercetărilor efectuate, s-a ajuns la con-
cluzia că, iradierea totală cu raze roentgen în doză
unică de 600 r, realizată înainte de imunizarea an-
tivaccinală sau după minimizarea antivaccinală, nu mo-
difică starea de rezistență dobândită, în raport cu
martorii.
- Titările anticorpilor seroneutralizanți au do-
vedit deasemenea lipsa vizibilă de influență a razelor
roentgen asupra evoluției acestor anticorpi, în sen-
sul nemodificării titrului în comparație cu martorii.
- Datele obținute în cursul experimentației cu
virusul vaccinal vin să arate, cel puțin pentru acest
virus, deosebiri între mecanismele de imunizare anti-
bacterian și cel antivirotic.
64. N.CAJAL, Y.COPELOWICI Influența acetatului de corti-
zon asupra infecției și imunității vaccinale.
Comun.prezentată la Inst.de inframicrobiologie
al Acad.R.P.R., 4 feb. 1958.
Cercetările efectuate pe 28 iepuri adulți inocu-
lați pe cale tegumentară cu virus vaccinal, și tratați
un timp ce a variat la fiecare lot cu acetat de corti-
zon (0,005 gr/kg corp), au arătat că sub acțiunea pre-
paratului hormonal, incubarea bolii este prelungită
iar intensitatea leziunilor tegumentare este dimi-
nuită. Nu se constată deosebiri între comportarea anima-
lelor pregătite înaintea infectării experimentale și
a celor tratate cu aceeași cantitate de cortizon nu-

- 66 -

58. R.PORTOCALA, N.CAJAL Acțiunea imunoglobulinelor serice asupra virusului vaccinal, Bul.științ. Acad. R.P.R.,Sect.St.Med., 1950, 2, 10, 1391.

Lucrarea reprezintă un studiu comparativ al acțiunii in vitro a fracțiunilor constituite din imunoglobulinele serice, precum și a serului imun total, față de virusul vaccinal. Amestecul de ser imun și diluții de virus vaccinal, după un contact de 3 ore la temperatura camerei și apoi de 24 ore la gheață, amestecul de globuline solubile și diluții de virus vaccinal, precum și amestecul de globuline insolubile și diluții de virus vaccinal, inoculate pe pielea epilată, rasă și scarificată a flancurilor unor iepuri, au arătat următoarele: serul imun total a reușit să inactiveze diluții de virus vaccinal superioare celei de 1/400, globulinele solubile au inactivat diluții de virus vaccinal superioare celei de 1/80, iar globulinele insolubile au inactivat diluțiile de virus vaccinal superioare celei de 1/20.

Studiul comparativ al acțiunii in vivo a fracțiunilor de imunoglobuline serice a serului imun total față de virusul vaccinal, a arătat că administrarea subcutanată a serului imun și inocularea ulterioară a virusului vaccinal nu determină modificări ale erupției caracteristice. Aceleași rezultate sînt înregistrate și după administrarea fracțiunilor de globuline solubile, în timp ce din contra, injectarea imunoglobulinelor solubile urmată de inocularea cu virus vaccinal provoacă o erupție vaccinală discretă, avortată, benignă, cu vindecare rapidă.

Aceste date, sugerează ca vaccinarea umană antivaricolică să fie precedată de administrarea unei doze de globuline insolubile, suprimînd astfel suferințele și complicațiile, uneori grave, cauzate de această vaccinare.

- 67 -

59. N.CAJAL, G.TULPAN Influența virusului vaccinal asupra producerii hemolizinelor în organismul iepurelui, Comun.Acad.R.P.R., 1951, 1, 3, 291.

Inocularea virusului vaccinal la iepuri înainte, în timpul sau după injectarea intravenoasă a hematiilor de berbec, produce o creștere mare a titrului hemolizinelor serice.

Titrul cel mai înalt se observă la animalele vaccinate cu 60 de zile înainte de injectarea suspensiilor de hematii (de 5,41 ori titrul hemolizinelor animalelor martore).

În urma acestor rezultate, se propune ca la prepararea serurilor hemolitice, să se folosească iepuri care în prealabil au fost inoculați cu virus vaccinal.

60. N.CAJAL, D.SARATEANU Influența virusului vaccinal asupra titrului aglutininelor antitifice la iepuri imunizați contra bacilului Eberth, Comun. Acad.R.P.R., 1951, 1, 6, 517.

Inocularea virusului vaccinal la iepuri, înainte, în timpul sau după administrarea pe cale peritoneală a dozelor de vaccin antitifo-paratific, produce o importantă creștere a titrului aglutininelor O în sângele animalului.

Aglutininele H sînt ușor crescute doar la animalele inoculate în urmă cu 50-60 zile cu virus vaccinal.

În urma acestor rezultate, se propune ca la prepararea serurilor aglutinante specifice antimicrobiene, să se folosească pentru obținere de seruri cu un titru mai ridicat, animale în prealabil inoculate cu virus vaccinal.

- 64 -

51. O. Costăchel, E. Nastac, B. Ilie - Influența virusului vaccinal asociat cu narcoza asupra evoluției epitelomului T₃ Guérin de șobolan. Stud. cerc. infra-microbiol., 1959, 10, 4, 425.
52. A. Derevici, Al. Petrescu - Action virulicide et action sur la tumeur ascitique d'Ehrlich de la fraction hydrosoluble de la gelée royale de l'Abeille mellifère, C.R.Soc.Biol., 1959, 152, 2, 1720.
53. E. Nastac, B. Fuhrer - Cercetări privitoare la acțiunea unor virusuri asupra carcinomului ascitic Ehrlich. Acțiunea virusului choriomeningitei limfocitare și a virusului MM. Commun. Acad. R.P.R., 1959, 2, 6, 645.
54. E. Nastac, B. Fuhrer, J. Samuel - Reproducerea prin filtrat acelular al carcinomului ascitic Ehrlich. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 1, 89 și Rev. Sci. Med. 1959, 4, 73.
55. E. Nastac, B. Fuhrer - Acțiunea virusului herptic asupra sarcomului Crocker de șoarece. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 2, 173.
56. E. Nastac, B. Fuhrer, D. Sărățeanu - Recherches sur l'action de certains virus à l'égard du carcinome ascitique d'Ehrlich. Rev. Sci. Med., 1959, 4, 77.

- 65 -

III

DERMATOVIROZE

57. ACAD. ST. S. NICOLAU, R. PORTOCALĂ, N. CAJAL - Cercetări asupra ameliorării recoltei de virus vaccinal cultivat pe pielea de vițel. An. Acad. R.P.R., Sect. St. Med., 1949, 1, mem. 15, 477.

Prelevarea de la vițelii inoculați cu virus vaccinal, pe lângă puroiul ce constituie obisnuit limfa vaccinală, și de mici porțiuni din epitelul regiunii inoculate, a permis să se constate prezența unei importante cantități de virus vaccinal, ce nu este de obicei întrebuintată la prepararea vaccinului.

S-a denumit "pyo-vaccină", puroiul obținut prin raclajul superficial al tegumentului inoculat și "epitelio-vaccină", produsul vaccinal obținut prin biopsie sau raclaj profund al acestui tegument, ambele amestecate constituind "epitelio-pyo-vaccină".

Utilizarea acestuia permite obținerea unui virus ce are toate proprietățile sale biologice intacte și totodată, posibilitatea de a întrebuinta diluții mai mari, deci obținerea unei cantități de vaccin mai importantă, furnizată de același animal.

Utilizând înghețul și deșchetul succesiv al pulpei vaccinale recoltate de pe vițel, s-a constatat posibilitatea unei diluări duble a materialului virulent pentru obținerea aceluiași rezultat, deci o cantitate dublă de vaccin.

Singele recoltat concomitent prin raclajul profund și care ar conține anticorpi viruliciizi, nu modifică titrul vaccinului, comparativ cu pyo-vaccina recoltată fără sînge.

- 62 -

tul etiologic al tumorii Ehrlich pare a fi un germ -
ne filtrabil.

55. E.NASTAC, B.FUHRER Acțiunea virusului herpetic asu -
pra sarcomului Crocker de soarece. Stud.cerc.
inframicrobiol., 1959, 10, 2, 173.

Virusul herpetic, inoculat subcutanat simultan
cu suspensia tumorală, determină o stimulare a desvol -
tării tumorii în comparație cu martorii.

Virusul herpetic nu a putut fi recuperat după
2 săptămâni de la grefă, nici din tumoră și nici din
creierul animalelor purtătoare de tumori infectate.
S-ar putea ca el să existe totuși în diverse țesutu -
ri sub o formă "mască".

56. E.NASTAC, B.FUHRER, D.SARATEANU Recherches sur l'ac -
tion de certains virus à l'égard du carcinome
ascitique d'Ehrlich. Rev.Sci.Med., 1959, 4, 77.

Virusurile parotiditei epidemice, parapoliomie -
litei MM, vaccinei și herpetic, inoculate în raperi -
toneal la șoareci cu carcinom ascitic Ehrlich exerci -
tă un efect distructiv total sau parțial asupra ce -
lulelor carcinomatoase.

Virusul coriomeningitei limfocitare, inoculat în
aceleași condiții, nu a prezentat aceleași proprietăți.

- 63 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

43. Acad.St.S.Nicolau - Proliferări celulare în organismul
uman și animal sub influența unor germeni infra -
microbieni. Cîteva considerațiuni referitoare la
ipoteza virotică a cancerului. Volum de conferin -
țe, Ed.Acad.R.P.Chineză 1954-1955, 79.
44. N.Cajal - Etiologia inframicrobiană a tumorilor în lu -
mina ultimelor cercetări. Probleme de inframicro -
biologie, Ed.Med. 1956, 1, 99.
45. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal - Considerații asupra etio -
logiei virotice a cancerului. Stud.cerc.inframi -
crobiol., microbiol., parazitol., 1957, 3, 4, 493.
46. E.Nastac - Acțiunea unor virusuri asupra unor tumori
experimentale de șoareci și șobolan. Stud.cerc.
inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 3,
2, 213.
47. E.Nastac, D.Sărățeanu - Studiul acțiunii virusului ur -
lian asupra carcinomului ascitic Ehrlich. Stud.
cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958,
2, 4, 421.
48. E.Nastac, B.Fuhrer - Cercetări privitoare la acțiunea
unor virusuri asupra carcinomului ascitic Ehrlich.
Acțiunea virusului herpetic și a virusului
vaccinal. Comun.prezentată la Ses.Tineretului
Acad.R.P.R., 25 aprilie 1958.
49. E.Nastac - Efectul virusului urlian asupra sarcomului
spontan de șobolan. Comun. Acad.R.P.R., 1958, 3,
11, 1207, Acta Virologica, 1959, 2, 2, 105, și Rev.
Sci.Med., 1959, 4, 69.
50. N.Cajal, E.Nastac - Studiul dezvoltării epiteliomului
T₀ Guérin la șobolanii infectați anterior cu vi -
rusul vaccinal. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959,
10, 4, 417. și Rev.Sci.Med., 1959, 4, 15.

- 60 -

50. N. CAJAL, E. NASTAC Studiul dezvoltării epiteliomului T₈ Guérin la șobolani infectați anterior cu virusul vaccinal. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 4, 417 și Rev. Sci. Med., 1959, 2, 15.

S-a urmărit evoluția epiteliomului T₈ Guérin grefat la șobolani în prealabil imunizați. Grefele făcute pe animale imunizate cu 20 și 40 zile mai înainte dau un procent mai mare de pozitivitate, apariția tumorilor se face mai precoce și dezvoltarea lor este mai mare ca la animalele martore. După 60 zile și mai ales după 80 zile de la imunizare, grefele de tumori dau un procent de pozitivitate mai mic, apariția tumorilor se face mai tardiv, iar dezvoltarea lor este mult inferioară martorilor. Facultatea de grefă ca și substratul morfologic nu sînt influențate de dezvoltarea epiteliomului T₈ Guérin la șobolani imunizați anterior față de virusul vaccinal.

51. O. COSTACHEL, E. NASTAC, B. ILIE Influența virusului vaccinal asociat cu narcoza asupra evoluției epiteliomului T₈ Guérin de șobolan. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 4, 425.

Virusul vaccinal inoculat pe cale intravenoasă sau intraperitoneală la șobolani purtători de carcinom Guérin, produce o inhibare a creșterii tumorale atunci cînd tumorile sînt la începutul dezvoltării lor.

Narcoza profundă de 4-5 ore asociată cu virusul vaccinal, determină o scădere a procentului metastazării și a letalității față de lotul martor și față de lotul inoculat numai cu virus vaccinal.

52. A. DEREVICI, AL. PETRESCU Action virulicide et action sur la tumeur ascitique d'Ehrlich de la fraction hydrosoluble de la gélée royale de l'Abeille mellifère. C.R. Soc. Biol., 1959, 152, 2, 1720.

- 61 -

Un extras hidrosolubil din pasta mamară de apis melifica exercită o acțiune oncolitică asupra tumorii ascitice Ehrlich inoculată la șoareci pe cale intraperitoneală.

Acțiunea este proporțională cu cantitatea produsului utilizat și cu timpul scurs de la infecție, maximum modificărilor fiind constatat în a 10-a zi de la inoculare.

Alterățiunile oncolitice se regăsesc și în froturi provenite din lichidul peritoneal din al II-lea pasaj la care nu s-a mai utilizat produsul amintit.

53. E. NASTAC, B. FUHRER Cercetări privitoare la acțiunea unor virusuri asupra carcinomului ascitic Ehrlich. Acțiunea virusului choriomeningitei limfocitare și a virusului MM. Comun. Acad. R.P.R., 1959, 2, 6, 645.

Virusul MM distruge și împiedică multiplicarea celulelor tumorale, suprimă facultatea de grefă a tumorii cînd este inoculat în situ 24 de ore sau 4 zile de la grefă. Virusul choriomeningitei nu influențează facultatea de transmisibilitate a tumorii.

Studial morfologic al celulelor tumorale pune în evidență acțiunea distructivă exercitată de virusul MM și lipsa acestei acțiuni pentru virusul choriomeningitic.

54. E. NASTAC, B. FUHRER, J. SAMUEL Reproducerea prin filtrat acelular al carcinomului ascitic Ehrlich. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 1, 89 și Rev. Sci. Med. 1959, 2, 73.

Inocularea pe cale intraperitoneală a filtratului acelular de tumoră Ehrlich, reproduce sub formă clinic inaparentă tumora. Cantitatea de ascită reproducă este mult mai redusă și cu o evoluție mult mai lentă decît a tumorii martore, obținută după inocularea pe aceeași cale a ascitei totale. Tumora obținută prin filtrat acelular poate fi trecută în serie. Agen -

- 58 -

Se studiază acțiunea virusului pestos aviar, tulpina 863, adaptată la șoarece, asupra sarcomului spontan de șoarece; virusul nu modifică evoluția clinică a tumorii. Inoculat la șoareci canceroși purtători de epiteliom M I, virusul suprimă facultatea de greșă a tumorii care se dezvoltă mai lent decât la martori.

Același virus exercită influență asupra sarcomului metilcolantrenic de șobolan și asupra sarcomului spontan de șobolan, determinând rezorbția sau necroza, cu eliminarea parțială sau totală a țesutului tumoral, suprimarea facultății de greșă la al III-lea pasaj în serie și prelungirea perioadei de incubație a tumorii. Virusul recuperat din tumoră sau creierul animalului infectat este mult mai puțin virulent decât tulpina de origine.

Sarcomul spontan de șobolan, este de asemenea influențat în evoluția sa de virusul pestos porcine inoculat în circulația generală a animalului, și nu e influențat de virusul parapoliomielitic MM. Virusul parotiditei epidemice și, într-o mai mică măsură, cel al ectromeliei exercită o acțiune litică evidentă asupra acestei tumori.

47. E. NASTAC, D. SARATEANU Studiul acțiunii virusului urlian asupra carcinomului ascitic Ehrlich. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 4, 421.

Virusul urlian inoculat in situ exercită asupra tumorii o acțiune distructivă temporară, manifestată prin procentul crescut de celule degenerate, și prin numărul scăzut de celule canceroase pe mmc, la loturile ce au primit inoculul virulent simultan la 48 și 72 ore de la greșă.

Virusul urlian nu influențează facultatea de gre-

- 59 -

fă a tumorii până la al 3-lea pasaj și nu cultivă în această tumoră.

48. E. NASTAC, B. FUHRER Cercetări privitoare la acțiunea unor virusuri asupra carcinomului ascitic Ehrlich. Acțiunea virusului herpetic și a virusului vaccinal. Comun. prezentată la Ses. Tiraturului Acad. R.P.R., 25 aprilie 1958.

Virusul herpetic inoculat in situ, nu influențează facultatea de transmisibilitate a carcinomului ascitic de șoarece, inoculat a 4-a zi de la greșă tumorală, însă, influențează morfologia celulei tumorale, în sensul sîderării procesului de multiplicare la primul pasaj.

Virusul vaccinal, inoculat la a 4-a zi și a 6-a zi de la greșă, împiedică dezvoltarea tumorii la primul pasaj, fapt confirmat și de aspectul morfologic al celulei tumorale.

Atît virusul vaccinal, cît și virusul herpetic nu pot fi recuperate din tumoră.

49. E. NASTAC Efectul virusului urlian asupra sarcomului spontan de șobolan. Comun. Acad. R.P.R., 1958, 8, 11, 1207. Acta Virologica, 1959, 2, 2, 105, și Rev. Sci. Med., 1959, 4, 69.

Virusul urlian sub formă de lichid alantoidian, recoltat de la embrioni de găină în dezvoltare, infectați cu acest virus, exercită o acțiune litică asupra sarcomului spontan de șobolan, atunci cînd inocularea este făcută intravenos, la animalul purtător de această tumoră.

Acțiunea oncolitică se traduce clinic și morfologic.

Virusul nu influențează însă, facultatea de greșă la primul pasaj.

- 56 -

II

VIRUSURI SI TUMORI

43. ACAD.ST.S.NICOLAU Proliferări celulare în organismul uman și animal sub influența unor germeni inframicrobieni. Cîteva considerațiuni referitoare la ipoteza virotică a cancerului. Volum de conferințe, Ed.Acad.R.P.Chineză 1954-1955, 79.

Trecerea în revistă a diverse procese prolifera-tive celulare declanșate în organism sub acțiunea unor germeni inframicrobieni, cu referire specială la 17 virusuri prezentînd afinitățile cele mai variate : neurotrope, epiteliotrope, mezodermotrope, pantrope . Pe baza a mai mult de 70 de indicații bibliografice, dintre care o bună parte sînt lucrări personale, se aduc date noi și argumente concrete pentru înțelegerea mecanismului genezei tumorale sub influența factori-lor inframicrobieni cunoscuți. Interpretările bizuite pe numeroase documente morfo-fizio-patologice întăresc temelia concepției etiologiei virotice a tumorilor, concepție în care știința sovietică face investigații din ce în ce mai interesante.

O iconografie bogată (41 figuri) ilustrează fap-tic lucrarea.

44. N.CAJAL Etiologia inframicrobiană a tumorilor în lu-mina ultimelor cercetări. Probleme de inframi-crobiologie, Ed.Med.1956, 1, 99.

După punerea la punct a datelor cunoscute din literatură privind etiologia virotică a unor tumori benigne umane și a unor tumori benigne și maligne în-tîlnite la animale, se aduc date ce argumentează ipo-

- 57 -

teza unei etiologii virotice a bolii canceroase în ge-neral.

Se susține intervenția în producerea tumorilor maligne a unui virus specific, pătruns în organism în-că din primele zile ale vieții (probabil prin laptele matern) și care se poate menține timp îndelungat în echilibru în organism sub o formă biofită.

Prin ruperea echilibrului dintre inframicroorga-nism și macroorganism, situație ce poate fi realizată de numeroși factori, dar în special de modificări neu-roendocrine, virusul își recapătă virulența, se multi-plică abundent intrînd în conflict cu organismul. În cazul în care reacțiile de apărare reușesc să învingă germenul, organismul se sterilizează de virus; în caz contrar, inframicrobul se dezvoltă activ și își conti-nuă acțiunea sa oncogenă ce duce la apariția bolii can-ceroase.

45. ACAD.ST.S.NICOLAU, N.CAJAL Considerații asupra etio-logiei virotice a cancerului. Stud.cerc. infra-microbiol.,microbiol.,parazitol.,1957, 8, 4,493.

După ce se trec în revistă ultimile cercetări privind originea virotică a cancerului și se expune un punct personal de vedere în această privință, se sus-ține o teorie proprie a mecanismului apariției tumori-lor maligne sub acțiunea unui inframicrob. Se emite ipoteza unui mecanism complex, ipoteză conform căreia, alături de virusul care pătrunde de timpuriu în orga-nism și persistă timp îndelungat sub o formă biofită, starea sistemelor nervos și endocrin ar juca un rol important în apariția și evoluția bolii canceroase.

46. E.NASTAC Acțiunea unor virusuri asupra unor tumori experimentale de șoarece și șobolan. Stud. cerc. inframicrobiol.,microbiol.,parazitol.,1958, 2, 2, 213.

- 54 -

28. M.Ianconescu, I.Aderca - Tehnica culturilor de celule amniotice umane. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 4, 429.
29. Acad.St.S.Nicolau, L.Mirza - Viabilité du virus dans des vaccins antiviraux étudiés par la méthode des reflexes conditionnés. Rev.Sci.Med., 1958, 2, 107.
30. R.Portocală, V.Boeru - Micrometodo elletroforetico su gel di agar. Biochimica Applicata, 1958, 2, 1, 16.
31. R.Portocală - Microscopia electronică în cercetările cito-patologice în viroze. Microbiol., parazitol., epidemiol., 1958, 2, 3, 193.
32. I.Aderca, M.Ianconescu, M.Nachtigal - Obținerea de culturi celulare embrionare umane, prin metoda tripsinizării. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 2, 187.
33. I.Aderca, M.Ianconescu, M.Nachtigal - Studiul unor celule umane cultivate in vitro. Metode de obținere și studiu citologic. Conf.interregională de morfologie, Tg.Mureș, 18-19 ian.1959.
34. I.Aderca, M.Ianconescu, M.Nachtigal - Susceptibilitatea celulelor tripsinizate de embrion uman față de virusuri. Rev.Sci.Med., 1959, 4, 7.
35. N.Cajal, O.Burducea, S.Mateescu, G.Marinescu, M.Cepleanu, Y.Copelovici - Evoluția unor viroze experimentale sub acțiunea fosforului și iodului radioactiv (P^{32} și I^{131}). Comun.prezentată la al II-lea Congr. al microbiologilor maghiar, Budapesta 22-26 sept. 1959.
36. M.Ianconescu, I.Aderca - Susceptibilitatea culturilor de celule embrionare umane obținute prin tripsinizare, la infecția cu unele virusuri. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1959, 10, 2, 193.

- 55 -

37. M.Ianconescu, I.Aderca, N.Cajal - Alterații citopatologice produse de virusuri în culturi de celule. Conf.interregională de morfologie, Tg.Mureș, 18-19 ian.1959.
38. S.Mateescu - Un nou tip de aparat de liofilizare, sterilizabil cu balon pentru menținerea vidului. Stud.cerc.inframicrobiol., 1959, 10, 3, 357.
39. R.Portocală, S.Dumitrescu, N.I.Ionescu - Tehnica simplificată de spălare prin dializă a preparatelor pentru microscopia electronică. Comun.Acad.R.P.R., 1959, 2, 11, 1205.
40. R.Portocală, N.I.Ionescu, M.Andrescu, S.Dumitrescu - Utilizarea sulfurilor de platin și de paladium în tehnica de umbră a preparatelor pentru microscopia electronică. Comun.Acad.R.P.R., 1959, 2, 11, 1209.
41. R.Portocală, V.Boeru - Metodi biokimiceschih issledovaniî mikrometod elektroforeza v studne agar-agar. Voprosi meditsinskoî himii 1959, 2, 310.
42. N.Cajal - Progrese recente în inframicrobiologie. Microbiol., parazitol., epidemiol., 1959, 4, 293.

- 52 -

10. Acad.St.S.Nicolau, A.Perevici, L.Mirza - Citeva rezultate ale orientării pavloviste în cercetările Institutului de Inframicrobiologie al Acad.R.P.R. Comun.prezentată la Ses.ştiinţ. I.M.F., Bucureşti, 3 dec. 1954.
11. L.Mirza-Eminet - Constatări experimentale asupra modificărilor activităţii nervoase superioare în cadrul unor viroze. Comun.prezentată la Ses.ştiinţ. a Inst.de perfecţionare şi specializare a medicilor şi farmacistilor, 17-19 feb. 1955.
12. S.Mateescu, N.Cajal - O metodă simplă pentru sterilizarea aparatului de liofilizare. Microbiol., parazitol., epidemiol., 1956, 4, 87.
13. S.Mateescu - Metode de conservare a virusurilor. Probleme de inframicrobiologie, Ed.Med., 1956, 1, 67.
14. L.Mirza-Eminet - Rezultate obţinute în cercetările de inframicrobiologie cu ajutorul metodelor pavlovienne. Comun.prezentată la şedinţa festivă a Acad. R.P.R., închinată comemorării a 20 de ani de la moartea lui I.P.Pavlov, 27 feb. 1956.
15. Acad.St.S.Nicolau - Fenomenul de "interferenţă" în domeniul virusurilor. Probleme de inframicrobiologie, Ed.Medicală, 1956, 1, 85.
16. Acad.St.S.Nicolau - Citeva consideraţii asupra mecanismului imunităţii antivirotice şi asupra stingerii acestei imunităţi. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3-4, 253.
17. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal - Variabilitatea naturală şi dirijată a inframicrobilor. Probleme de inframicrobiologie, Ed.Med., 1956, 1, 5.
18. Cl.Nicolau, N.Drăgănescu - Asupra comportării unor sisteme coloidale la electrodializă. I.Acţiunea unor metode grele asupra virusurilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3-4, 413.

- 53 -

19. R.Portocală - Microscopia electronică aplicată la studiul inframicrobilor. Probleme de inframicrobiologie, Ed.Med.1956, 1, 38.
20. R.Portocală, S.Dumitrescu, R.Voiculescu, R.Davidescu, Al.Petrovici - Tehnica de obţinere a secţiunilor subţiri pentru microscopia electronică. Comun. Acad.R.P.R., 1956, 6, 845.
21. P.Athanasie-Stroescu, Al.Petrescu, N.Drăgănescu - Participarea sistemului nervos vegetativ la unele viroze. Congr.Nat.St.Med., Comun.Sect.neurol. endocrinol., Bucureşti, 1957, 24.
22. L.Mirza - Reactivitatea corticală în cazul vaccinărilor antivirotice studiată cu ajutorul metodelor pavlovienne. Congr.Nat.St.Med., Bucureşti, 1957, Sec. neurol., endocrinol., p.55.
23. Acad.St.S.Nicolau, R.Portocală - Morfologia în cercetările de inframicrobiologie. An.Acad.R.P.R., Sect. St.Med., 1957, 2, 121.
24. N.Cajal, Y.Copelovici - Cercetări comparative asupra valorii unor lichide diluante folosite în experimentaţia cu virusuri. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 3, 335.
25. N.Cajal, N.Drăgănescu, El.Lissievici-Oprea - Evoluţia unor viroze experimentale sub acţiunea 4560 R.P. Clorpromazinei. Comun.prezentată la Simpozionul de Hipotermie şi neuroplogice, Bucureşti, 25 mai 1958.
26. M.Cepleanu, Y.Copelovici - Studiul comparativ al cultivării unor virusuri în oul de găină embrionat şi dezembrionat. Com.prezentată la Inst.de inframicrobiologie al Acad.R.P.R., 31 iulie 1958.
27. G.Danielescu - Studiul interferenţei în domeniul virusurilor. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 2, 223.

- 50 -

În lumina progreselor recente ale inframicrobiologiei se discută legile perspective ale specialității și se precizează poziția importantă pe care trebuie să o ocupe în rândurile științelor biologice.

- 51 -

INDEX BIBLIOGRAFIC

1. Acad. St.S.Nicolau, A.Derevici, N.Cajal - Cercetări histopatologice experimentale asupra ganglionului Gasser. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med.,1949, 1, 2, 133.
2. Acad.St.S.Nicolau, N.Cajal - Prezența incluziilor citoplasmice și nucleare în celulele parotidei umane. Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med. 1949, 1, 3, 307.
3. R.Portocală, A.Derevici, P.Vasilescu - Studiu comparativ al acțiunii unor enzime asupra incluziilor poliedrice ale viermilor de mătase și a incluziilor cristaloidale din ficatul cîinilor. Bul.științ.Acad.R.P.R. Sect.St.Med., 1949, 1, 4, 365.
4. R.Portocală, P.Vasilescu - Studiu asupra naturii formațiilor cristaloidale intranucleare din ficatul cîinilor. Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med.,1949, 1, 5, 423.
5. R.Portocală, A.Derevici, P.Vasilescu - Birefringența de scurgere aplicată la studiul poliedriei viermilor de mătase. Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med. 1949, 1, 4, 369.
6. N.Cajal - Incluziuni "spontane" în celulele amigdaline. Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect.St.Med.1950, 2, 10, 1399.
7. G.Balmuş, N.Cajal - Cercetări asupra evoluției unor viroze la iepuri cu diabet experimental. Comun. Acad.R.P.R., 1951, 1, 7, 669.
8. A.Derevici - Acțiunea unor metale asupra hemaglutinării. Comun.Acad.R.P.R., 1952, 2, 5-6, 375.
9. A.Derevici, D.Sărățeanu, C.Albu, C.Hondor, P.Duca - Cercetări asupra complexelor metal-proteinice din unele produse biologice. Stud.cerc.inframicrobiol. microbiol., parazitol., 1952, 2, 1-2, 212.

- 48 -

39. R.PORTOCALA, S.DUMITRESCU, N.I.IONESCU Tehnica sim-
plificată de spălare prin dializă a prepara-
tor pentru microscopia electronică. Comun.Acad.
R.P.R., 1959, 2, 11, 1205.

S-a imaginat și pus la punct o metodă de spăla-
re prin dializă a preparatelor pentru microscopia e-
lectronică. Grilele acoperite cu o membrană de form-
var, sint așezate într-o cutie Petri, pe o hirtie de
filtru umedă. Se depune pe aceste grile picătura din
suspensia ce urmează a fi examinată, iar spălarea se
realizează prin dializa contra apei distilate care im-
bibă hirtia de filtru.

Condiția esențială pentru o bună spălare a pre-
paratelor este perfectă aderență a grilei cu hirtia de
filtru umedă.

Această tehnică are avantajul că nu sărăcește
conținutul în virus al suspensiilor depuse și reali-
zează o spălare corectă a preparatelor prin înlătura-
rea electrolitilor din suspensia de examinat.

40. R.PORTOCALA, N.I.IONESCU, M.ANDRESCU, S.DUMITRESCU
Utilizarea sulfurilor de platin și de paladiu
în tehnica de umbrire a preparatelor pentru mi-
croscopia electronică. Comun.Acad.R.P.R., 1959,
2, 11, 1209.

Utilizarea platinei în tehnica umbririi prepa-
ratelor pentru microscopia electronică este ușurată
de transformarea sa în sulfură. Pentru a mări ușurin-
ța evaporării, se amestecă sulfura de platină cu sul-
fură paladoasă (3:1). Contrastul este evident chiar
pe un strat de 6 Å. Imaginile de difracție de elec-
troni arată că sub o tensiune de 80 KV, stratul depus
își menține structura amorfă chiar după 30 minute de
bombardament electronic.

- 49 -

41. R.PORTOCALA, V.BOERU Metodi biokimiceschii issledo-
vanii mikrometod elektroforeza v studne agar-
agar. Voprosi meditsinskoi himii 1959, 2, 310.

Micrometodă electroforetică a proteinelor seri-
ce în fila subțire de agar așezat pe lamă de sticlă.
Curbele electroforetice coincid cu cele obținute prin
metodele obișnuite de electroforeză. Este posibil să
se separe cantități foarte mici de ser în fracțiuni-
le proteice într-un timp scurt și apoi să se colore-
ze acestea cu albastru de bromfenol.

Evaluarea cantitativă a electroforezelor este
realizată cu ajutorul unui sistem automat densiome-
tric.

42. N.CAJAL Progrese recente în inframicrobiologie. Mi-
crobiol., parazitol., epidemiol., 1959, 4, 293.

Expunere a ultimelor cuceriri din domeniul in-
framicrobiologiei privind în special morfologia, bio-
logia și metodele de izolare în culturi celulare a
virusurilor, diagnosticul și profilaxia specifică a
celor mai importante inframicrobioze umane.

Rolul acizilor nucleici în reproducerea viru-
surilor, variabilitatea lor dirijată, în special prin
metodele de recombinare a acidului ribonucleic și
proteinei virotice, relațiile dintre virusuri și ce-
lula gazdă, experiențele de marcarea a virusurilor cu
ajutorul izotopilor radioactivi, descoperirea virusu-
rilor ECHO, APC, relațiile dintre virusuri și tumori,
etiologia virotică a leucemiilor, acțiunea radiațiilor
ionizante asupra virusurilor, obținerea unor vac-
cinuri cu virusuri vii modificate, operante în polio-
mielită, rujeolă, etc. sint semnalate și analizate în
lumina recentelor cercetări din țara noastră și stră-
inătate.

- 46 -

rusuri, cum este virusul poliomieltic de tip II (MEF₁) pot realiza infecția experimentală și după inocularea pe alte căi (peritoneală sau subcutanată) decât cele folosite în mod obișnuit. Virusul Coxsackie (A₂) patogen numai pentru soarecele nou născut determină, sub acțiunea P₃₂ sau I¹³¹ la animalul adult, o boală paralizică mortală. În același timp, sub acțiunea iradiei interne, virusul persistă în diferite organe și țesuturi un timp mai îndelungat comparativ cu martorii.

36. M. IANCONESCU, I. ADERCA Susceptibilitatea culturilor de celule embrionare umane obținute prin tripsinizare, la infecția cu unele virusuri. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1959, 10, 2, 193.

Culturi celulare de fibroblaste umane obținute prin tehnica tripsinizării descrisă de autori anteriori, au fost inoculate cu o gamă mare și variată de virusuri, studiindu-se numai obținerea efectului citopatogen. Virusurile testate au fost: poliomieltic tip I, II, III, virus ECHO tip 1-3, 5-9, 11-13 și 19, APC 1-4 și 6, virus herpetic, gripal, parotidită epidemică, turbare, pestă porcine.

Se obține efectul citopatogen cu toate tipurile de virus poliomieltic, ECHO, APC, herpes, testate. Morfologia degenerărilor celulare este deosebită și caracteristică pentru fiecare grup de virusuri.

Nu se obține efect citopatogen cu virusurile rabic, gripal, oreion, pestă porcine.

37. M. IANCONESCU, I. ADERCA, N. CAJAL Alteratii citopatologice produse de virusuri în culturi de celule. Conf. interregională de morfologie, Tg. Mures, 18-19 ian. 1959.

Se studiază diversele aspecte citopatologice

provocate de virusurile poliomieltic, herpetic, APC, etc. în culturi de celule embrionare și amniotice umane, obținute prin tehnica tripsinizării.

Se discută specificitatea leziunilor produse de diversele virusuri pe celulele cultivate "in vitro" și posibilitățile de identificare pentru diagnostic în baza aspectului citopatogenității.

De asemenea, se discută problema paralelismului între leziunile celulare din "vivo" și cele din "in vitro".

38. S. MATEESCU Un nou tip de aparat de liofilizare, sterilizabil cu balon pentru menținerea vidului. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 3, 357.

Se descrie un nou tip de aparat de liofilizare, sterilizabil, economic, ușor de construit la nivelul oricărui laborator, ușor de întreținut, cu balon de vid pentru menținerea vidului.

Aparatul este compus din două părți: un vas de sticlă cu pereți dubli, la care se atașează fiolele de liofilizare și un recipient gol, închis etanș, cu capacitatea de circa 30-40 litri. Legături între aceste două părți se face cu ajutorul unui tub de cauciuc de vid, care face legătura și cu o pompă de vid. În timpul operației de liofilizare, aparatul de liofilizare lucrează fără pompa de vid, aceasta funcționând doar la începutul procesului de liofilizare, nu mai mult de 30 minute.

Cu ajutorul acestui aparat, uscarea biopreparatelor durează un timp de 30 minute la două ore.

Aparatul a fost experimentat timp de 4 ani, iar biopreparatele liofilizate obținute au fost foarte bune din punct de vedere calitativ și cantitativ.

- 46 -

rusuri, cum este virusul poliomieltic de tip II (MEF₁) pot realiza infecția experimentală și după inocularea pe alte căi (peritoneală sau subcutanată) decât cele folosite în mod obișnuit. Virusul Coxsackie (A₂), patogen numai pentru soarecele nou născut determină, sub acțiunea P₃₂ sau I¹³¹ la animalul adult, o boală paralizică mortală. În același timp, sub acțiunea iradiției interne, virusul persistă în diferite organe și țesuturi un timp mai îndelungat comparativ cu martorii.

36. M. IANCONESCU, I. ADERCA Susceptibilitatea culturilor de celule embrionare umane obținute prin tripsinizare, la infecția cu unele virusuri. Stud. cerc. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1959, 10, 2, 193.

Culturi celulare de fibroblaste umane obținute prin tehnica tripsinizării descrisă de autori anterior, au fost inoculate cu o gamă mare și variată de virusuri, studiindu-se numai obținerea efectului citopatogen. Virusurile testate au fost: poliomieltic tip I, II, III, virus ECHO tip 1-3, 5-9, 11-13 și 19, APC 1-4 și 6, virus herptic, gripal, parotidită epidemică, turbare, pestă porcină.

Se obține efectul citopatogen cu toate tipurile de virus poliomieltic, ECHO, APC, herpes, testate. Morfologia degenerărilor celulare este deosebită și caracteristică pentru fiecare grup de virusuri. Nu se obține efect citopatogen cu virusurile rabio, gripal, oreion, pestă porcină.

37. M. IANCONESCU, I. ADERCA, N. CAJAL Alteratii citopatologice produse de virusuri în culturi de celule. Conf. interregională de morfologie, Tg. Mureș, 18-19 ian. 1959.
Se studiază diversele aspecte citopatologice

- 47 -

provocată de virusurile poliomieltic, herptic, APC, etc. în culturi de celule embrionare și amniotice umane, obținute prin tehnica tripsinizării.

Se discută specificitatea leziunilor produse de diversele virusuri pe celulele cultivate "in vitro" și posibilitățile de identificare pentru diagnostic în baza aspectului citopatogenității.

De asemenea, se discută problema paralelismului între leziunile celulare din "vivo" și cele din "in vitro".

38. S. MATESCU Un nou tip de aparat de liofilizare, sterilizabil cu balon pentru menținerea vidului. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 3, 357.

Se descrie un nou tip de aparat de liofilizare, sterilizabil, economic, ușor de construit la nivelul oricărui laborator, ușor de întrebuințat, cu balon de vid pentru menținerea vidului.

Aparatul este compus din două părți: un vas de sticlă cu pereți dubli, la care se atașează fiolele de liofilizare și un recipient gol, închis etanș, cu capacitatea de circa 30-40 litri. Legătura între aceste două părți se face cu ajutorul unui tub de cauciuc de vid, care face legătura și cu o pompă de vid. În timpul operației de liofilizare, aparatul de liofilizare lucrează fără pompa de vid, aceasta funcționând doar la începutul procesului de liofilizare, nu mai mult de 30 minute.

Cu ajutorul acestui aparat, uscarea biopreparatelor durează un timp de 30 minute la două ore.

Aparatul a fost experimentat timp de 4 ani, iar biopreparatele liofilizate obținute au fost foarte bune din punct de vedere calitativ și cantitativ.

- 44 -

Cu ajutorul acestei micrometode pot fi executate electroforeze precise cu cantități minime de ser.

31. R. PORTOCALA Microscopia electronica în cercetările cito-patologice în viroze. Microbiol., parazit., epidemiol., 1958, 2, 3, 193.

Expunere sintetică a datelor actuale asupra tehnicilor întrebuintate în obținerea secțiunilor subțiri pentru microscopia electronică. Principalele rezultate obținute cu aceste metode în studiul leziunilor celulare determinate de inframicrobi, sînt enumerate pe scurt.

32. I. ADERCA, M. IANCONESCU, M. NACHTIGAL Obținerea de culturi celulare embrionare umane prin metoda tripsinizării. Stud. cerc. inframicrobiol., 1959, 10, 2, 167.

Se descrie în detaliu tehnica de preparare a culturilor de celule embrionare umane prin metoda tripsinizării. Embrionii totali folosiți erau de 1-3 luni. Randamentul unei tripsinizări este de 40×10^6 celule pe gram de țesut prelucrat. Se propune ca mediu nutritiv: soluția Hanks și Earle + ser de vițel + soluția glutamină + hidrolizat de lactalbumină. Culturile se dezvoltă repede, formînd un strat continuu de fibroblaști, cari pot fi inoculați între a 4-a și a 6-a zi după însemnarea celulelor.

33. I. ADERCA, M. IANCONESCU, M. NACHTIGAL Studiul unor celule umane cultivate in vitro. Metode de obținere și studiu citologic. Conf. interregională de morfologie, Tg. Mureș, 18-19 ian. 1959.

Dezvoltarea tehnicilor de țesuturi și celule în scopul cercetărilor de inframicrobiologie au dus la o

- 45 -

dezvoltare atît a citologiei cit și inframicrobiologiei. Culturile obținute prin metode moderne permit studiul citologic foarte fine. Se descrie tehnica obținerii de culturi celulare umane provenite de la embrioni umani și a celulelor amiotice umane. Se studiază aspectul citologiei normale a culturilor obținute și se discută unele probleme de citologie legate de dezvoltarea celulelor în cultură.

34. I. ADERCA, M. IANCONESCU, M. NACHTIGAL Susceptibilitatea celulelor tripsinizate de embrion uman față de virusuri. Rev. Sci. Med. 1959, 4, 7.

Embrionul uman, material ușor de obținut, preparat prin tripsinizare, are un mare randament celular pe gram de țesut și o dezvoltare rapidă; dă culturi extrem de favorabile pentru cultura virusurilor poliomielitice, Cocksackie, herpetic, vaccinal și a adenovirusurilor cu efect citopatogen constant.

35. N. CAJAL, O. BURDUCEA, S. MATESCU, G. MARINESCU, M. CEPELEANU, Y. COPELOVICI Evoluția unor viroze experimentale sub acțiunea fosforului și iodului radioactiv (P^{32} și I^{131}). Comun. prezentată la al II-lea Congr. al microbiologilor maghiari Budapesta 22-26 sept. 1959.

Morbiditatea și mortalitatea animalelor infectate cu diferite virusuri (gripal, Cocksackie, polio-mielitic, rabic, herpetic) și supuse tratamentului cu izotopi radioactivi (P^{32} și I^{131}) este vizibil crescută, iar perioada medie de incubație și de supraviețuire diminuată, în comparație cu martorii. Titrarea biologică a prezenței virusurilor respective a demonstrat o multiplicare mai intensă a germenilor în organismul animalelor iradiate.

Sub acțiunea radiațiilor beta și gama, unele vi-

- 42 -

În partea originală a lucrării sînt expuse rezultatele obținute prin studierea fenomenului de interferență în infecția experimentală, provocată de virusul herpetic, gripal și rabic de stradă, utilizînd în calitate de agent interferent și interferit, același virus, inoculat pe două căi diferite, la anumite intervale de timp.

Experiențele efectuate au permis să se constate:
O tulpină slab encefalitogenă de virus herpetic, introdusă pe cale intravenoasă la iepuri, poate interfera același virus inoculat mai tîrziu în creier. Fenomenul de interferență se manifestă printr-o prelungire a perioadei de incubație cu 4-5 zile la ani, altele testate în raport cu martorii.

Inocularea virusului gripal PR 8 la soarece, pe două căi diferite, intraperitoneală și intranasală, determină un fenomen de interferență care se manifestă prin inhibarea multiplicării virusului - fapt ce a putut fi demonstrat prin reacția de hemaglutinare.

Virusul rabic fix, inoculat pe cale intravenoasă la iepuri, conferă un grad de rezistență față de virusul rabic de stradă inoculat în nervul sciatic, după un interval de 24 ore.

28. M. IANCONESCU, I. ADERCA Tehnica culturilor de celule amniotice umane. Stud.cerc.inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 2, 4, 429.

Se arată avantajul economic al culturilor de amnios uman față de culturile renale de maimuță.

Culturile se obțin prin metoda tripsinizării membranelor amniotice cu un randament de $9-11 \times 10^6$ celule pe gram de țesut. Mediul optim de cultivare din cele cercetate este Hanks cu 0,5% hidrolizat de lactalbumină, 79%, ser de vițel 20%, glutamină 200 mM 1%.

- 43 -

29. ACAD.ST.S.NICOLAU, L.MIRZA Viabilité du virus dans des vaccins antiviraux étudiés par la méthode des réflexes conditionnés. Rev.Sci.Med., 1958, 3, 107.

Intr-un vaccin antivirotic, titrul atenuat pe cale chimică este de primă importanță. În experiențele menționate, virusul rabic fix, inactivat cu formol în concentrații mai mari decît 4‰ devine neimunizant și de asemenea indiferent la reflexele condiționate prestabilite la șobolani.

În concentrații mai mici decît 4‰, formolul respectă proprietatea imunogenică a virusului și tulbură reflexele condiționate prestabilite. Experiențe similare făcute cu virusul gripal au dat aceleași rezultate.

Se poate presupune că pînă la 4‰, formolul menține virusul viu, conservînd proprietatea sa de a tulbura reflexele condiționate prestabilite și puterea sa imunologică. Formolul, în concentrații mai mari de 4‰ produce moartea virusului și ipso facto lipsa de reacțiune la reflexele condiționate și dispariția proprietăților imunologice.

Este pusă în evidență sensibilitatea testului reflexelor condiționate pentru determinarea viabilității germenilor în vaccinul antivirotic preparat cu substanțe chimice atenuante.

30. R.PORTOCALIA, V.BOERU Micrometodo eletroforetica su gel di agar. Biochimica Applicata, 1958, 5, 1, 16. Stud.cerc.inframicrobiol., 1958, 2, 2, 167.

Prin utilizarea unui strat de agar tamponat depus pe o lamă de microscop, se poate realiza o micro-metodă electroforetică ce permite obținerea unor curbe superpozabile celor obținute cu metodele clasice de electroforeză.

- 40 -

microbiol., parazitol., 1958, 9, 3, 335.

Pentru stabilirea celui mai bun lichid diluant în experimentația cu virusuri, s-a făcut un studiu comparativ al valorii soluției izotonice de NaCl 8,5% apei distilate, serului de cal 2%, serului uman 10%, bulionului simplu și lichidelor embrionare de pasăre. Experimentele au fost făcute cu virusurile: vaccinal, herpetic, coriomeningitic, limfocitar și gripal.

Studiile efectuate au arătat că pentru virusul vaccinal cele mai bune rezultate se obțin cu lichidul alantoidian de pasăre și cu serul de cal 2% și apoi în ordine cu lichidul amniotic și bulion ordinar.

Pentru virusul herpetic rezultatele cele mai bune le furnizează soluția izotonică de NaCl 8,5%, lichidul amniotic de pasăre și serul de cal 2%.

Pentru virusul coriomeningitei sînt indicate în primul rînd lichidele embrionare de pasăre și apoi soluția izotonică de NaCl 8,5% și serul de cal 2%. În experimentația cu virus gripal, cele mai bune rezultate se obțin cu lichidele embrionare de pasăre și cu serul de cal 2%, apoi cu apă distilată și bulion.

În urma acestor rezultate, se propune înlocuirea soluției izotonice de NaCl 8,5% cu alte lichide diluante ce trebuie alese în funcție de virusul folosit.

N. CAJAL, N. DRAGANESCU, EL. LISSIEVICI-OPRESCU Evoluția unor virusuri experimentale sub acțiunea 4560 R.P. Clorpromazinei. Comun. prezentată la Simpozionul de Hipotermie și neurologice, București, 25 mai 1958.

Studiile efectuate asupra acțiunii Lergactilului în gripă, poliomielită (Lansing), herpesul și turbarea experimentală a șoarecelui, dovedesc că administrarea acestui preparat pe cale intramusculară

- 41 -

sau intravenoasă la șoarecii inoculați pe cale intranasală cu virus gripal și la cei inoculați pe cale intracerebrală cu virusurile poliomielitice II (Lansing) și herpetic, reușește, într-o slabă măsură să micșoreze procentul mortalității și să prelungească perioada de incubație și de viață a acestor animale.

Lergactilul administrat pe cale intramusculară la șoarecele alb infectat cu virus rabic de stradă nu influențează evoluția turbării, dar pare să influențeze turbarea experimentală a hamsterului auriu.

26. M. CEPLEANU, Y. COPELOWICI Studiul comparativ al cultivării unor virusuri în oul de găină embrionat și dezembrionat. Comun. prezentată la Inst. de infimicrobiologie al Acad. R. P. R., 31 iulie 1958.

Inocularea unor virusuri în oul de găină dezembrionat după o tehnică modificată permite obținerea unor bune rezultate atunci cînd este vorba de virusuri ce se dezvoltă pe endodermul membranei chorioalantoide (virus gripal, urlian, Newcastle).

Metoda poate fi folosită pentru studii morfologice electronice, pentru studiul dinamicii dezvoltării virusurilor pentru studiul acțiunii unor substanțe asupra dezvoltării lor, etc., și are, pe lângă un mare avantaj economic, și acela al înălturării, într-o mare măsură, a factorului individual biologic de eroare.

27. G. DANIELESCU Studiul interferenței în domeniul virusurilor. Stud. cerc. infimicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 9, 2, 223.

Se expun date ce au constituit autoreferatul disertatiei pentru obținerea titlului de Candidat în științe medicale. Într-un prim capitol, sînt redată pe larg datele bibliografice în legătură cu acest fenomen.

- 38 -

Cunooscând rolul important pe care sistemul nervos vegetativ central și periferic îl are în procesele de apărare și rezistență la infecțiuni, afectarea acestuia în virozele studiate, ne explică gravitatea acestor infecțiuni și dificultatea în realizarea unei imunizări care nu se poate instala fără integritatea anatomică și funcțională a sistemului nervos vegetativ.

22. L. MIRZA Reactivitatea corticală în cazul vaccinărilor antivirotice studiată cu ajutorul metodelor pavi-
loviene. Congr. Nat. St. Med., București, 1957, Sect. neurol., endocrinol., p. 55.

Cu ajutorul tehnicilor pavioliste a fost studiată reactivitatea corticală în cursul vaccinării anti-gripale și antirabice la șoareci, șobolani și cîini.

S-a lucrat pe animale cu reflexe condiționate elaborate în prealabil. Vaccinarea antigripală provoacă modificări ale activității reflex-condiționate, manifestate în majoritatea cazurilor prin instalarea unui proces de inhibiție supraliminară. Uneori starea de inhibiție e precedată de o stare de excitabilitate mărită (în special la șoareci). În cazul vaccinării antirabice s-a constatat deasemenea o stare de inhibiție mai precoce sau mai tardivă, uneori mai superficială sau mai profundă.

23. ACAD. ST. S. NICOLAU, R. PORTOCALA Morfologia în cercetările de inframicrobiologie. An. Acad. R. P. R., Sect. St. Med., 1957, 2, 121.

Lucrare de sinteză asupra realizărilor obținute în cercetările morfopatologice aplicate la inframicrobiologie. În această din urmă disciplină s-au studiat, încă de la începuturile ei, alterațiile provocate de

- 39 -

inframicrobi în țesuturi. Astfel, primele incluzii virotice au fost descrise încă din 1841 - deci acum mai bine de 100 de ani - când au putut fi identificate în secțiunile obținute din *Moluscum contagiosum* uman. Cercetările lui Victor Babeș s-au bazat întotdeauna pe examenul morfologic al secțiunilor obținute de la animalele infectate experimental sau natural. Grație acestei metode, Babeș a putut să descopere, pentru prima dată, incluziile rabice, nodulii rabici ce-i poartă numele etc.

Cercetările Institutului de inframicrobiologie se bazează în mare parte pe examenele histopatologice. Acestea au condus la numeroase descoperiri, dintre care cele mai recente se referă la etiologia hepatitelor epidemice.

Noile tehnici întrebuintate în domeniul inframicrobiologiei utilizează și ele din plin cercetarea morfologică a interacțiunii dintre virus și celula gazdă. Astfel, în culturile de țesuturi, virusurile produc, în urma cultivării lor - leziuni evolutive specifice. Studiarea la microscop a acestor culturi infectate dă indicații prețioase asupra evoluției virusurilor în cursul dezvoltării intracelulare. Microscopia electronică a luat, în ultimii ani, o dezvoltare cu totul particulară în domeniul inframicrobiologiei. Tehnicile noi au permis să se studieze pînă în cele mai mici amănunte atît celulele infectate cu virusuri, cît și morfologia submicroscopică a virusurilor propriu zise. Secțiunile ultra-fine dau posibilitatea inframicrobiologului să urmărească, astăzi, merul evolutiv al proceselor de multiplicare virotică și de apărare celulară.

24. N. CAJAL, Y. COPELOVICI Cercetări comparative asupra valorii unor lichide diluante folosite în experimentația cu virusuri. Stud. cerc. inframicrobiol.,

- 36 -

18. CL.NICOLAU, N.DRAGANESCU Asupra comportării unor sisteme coloide la electrodializă. I. Acțiunea unor metale grele asupra virusurilor. Stud.cerc.in - Framicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3-4, 413.

Electrodializa cu anod de Cu, Pt și Au produce inactivarea virusurilor: gripal, al maladiei Aujeszky și al poliomielitei de tip Lansing. Electrodializa transformă virusul gripal într-un vaccin eficace pentru șoareci.

Cu ajutorul citorva metode fizice, s-a determinat concentrația ionilor adsorbiți și s-au trasat curbele variației extincției în funcție de concentrațiile avute.

S-a demonstrat că, fenomenul de inactivare apărut, în acest caz, este datorit blocajului grupelor negative prin ionii de metale grele și grupele pozitive printr-o combinație de tipul CS_2 (CCI_4).

19. R. PORTOCALA Microscopia electronică aplicată la studiul inframicrobilor. Probleme de inframicrobiologie, Ed.Med. 1956, 1, 38.

Expunere succintă a noțiunilor elementare de microscopie electronică și a rezultatelor obținute în domeniul inframicrobiologiei.

20. R.PORTOCALA, S.DUMITRESCU, R.VOICULESCU, R.DAVIDESCU, AL.PETROVICI Tehnica de obținere a secțiunilor subțiri pentru microscopia electronică. Comun.Acad. R.P.R., 1956, 2, 6, 845.

După numeroase încercări făcute cu materialele curente, s-a pus la punct un amestec de parafină, ceară de albine, și ceară de Carnauba în proporții anumite, pentru înrobarea pieselor ce urmează a fi tăia-

- 37 -

te în scopul examinării în microscopul electronic.

Fragmentele de organ (sistem nervos) au fost fixate cu OsO_4 după metoda lui Palade. S-au obținut secțiuni de 0,05 μ cu ajutorul unui microtom de tip Danon.

21. P.ATHANASIU-STROESCU, AL.PETRESCU, N.DRAGANESCU Participarea sistemului nervos vegetativ la unele viroze. Congr.Nat.St.Med.,Comm.Sect.neurol. endocrinol.,București,1957, 24.

Pe baza cercetărilor experimentale efectuate cu virusul rabic de stradă, rabic fix, herptic, polio-mielitic tulpina Lansing și pestos aviari (tulpină adaptată pe cale cerebrală la șoareci), s-a ajuns la concluzia predilecției acestor virusuri pentru sistemul nervos vegetativ, periferic și central.

În toate aceste infecțiuni, în afară de creier este constant virulent și sistemul nervos vegetativ periferic. Infectarea și moartea animalelor, inoculate pe cale cerebrală sau periferică, poate fi provocată fie cu suspensie de ganglion cervical superior, stelat, solar sau nodos al pneumogastriului, fie cu suspensie de parotidă.

În urma acestor experiențe, se consideră existența a cel puțin trei căi de propagare în drumul virusurilor către nevrax și anume: lanțul ganglionilor simpatici paravertebrali și celulele parasimpatice, formațiile ganglionilor spinali și regiunile centrilor vegetativi nevraxiali. Aceste formațiuni cu rol fiziologic de barieră sînt regiuni în care virusurile se exaltează sau se atenuază.

Invasia acestor virusuri din sistemul nervos vegetativ, determină o scădere acută a rezistenței nevraxului și prin aceasta ușurează propagarea infecției în celelalte etape ale sistemului nervos.

- 34 -

avea loc în organismul animal, în oul embrionat sau în culturi de țesuturi în vitro :

- a) între două tulpini ale aceluiași virus, însestrate cu virulență inegală sau cu tropisme diferite;
- b) între virusuri înrudite sau neînrudite;
- c) între un virus parțial inactivat și virusul activ, produs al multiplicării, prin două inoculări separate sau printr-o singură inoculare - autointerferență.

În lipsa fenomenului de interferență, în organism pot apărea concomitent duble sau multiple infecții. Fenomenul de interferență se explică prin blocarea de către virusul prim sosit (interferent) a sistemului enzimatic celular, metabolismul celulei astfel blocat nemai putând oferi celui de al doilea virus (interferit, respins) catenele metabolice ce-i lipsesc. Acest mecanism este reglat de centrul nervos superior.

16. ACAD. ST. S. NICOLAU Cîteva considerații asupra mecanismului imunității antivirotice și asupra stingerii acestei imunități. Stud. cerc. infra-microbiol., microbiol., parazitol., 1956, 2, 3-4, 253.

Se prezintă o analiză a fenomenului de imunizare antivirotică în lumina concepției nerviste a lui Pavlov. Cu această ocazie se reamintește ipoteza lui Levaditi și Nicolau asupra imunității tisulare în viroze și se dau interpretări asupra rolului sistemului nervos central în mecanismul stării refractare. De asemenea, în contrast cu imunitatea antibacteriană se analizează cele trei mecanisme principale de reacție față de mediu în cursul fenomenului de adaptare: mecanismul celular, mecanismul umoral și mecanismul nervos.

- 35 -

În a doua parte a lucrării se studiază mecanismul stingerii imunității în viroze. Din cercetările lui Levaditi și Nicolau, se știe că dispariția imunității unui sistem tisular este condiționată de rapiditatea cu care celulele acestui țesut se reînnoesc. În acest mod amintirea primului contact cu germeii se stinge cu atât mai repede cu cât multiplicarea celulelor este mai activă. Ca exemplu, se arată că celulele neoplazice nu reușesc să se imunizeze solid și durabil față de un virus, datorită tocmai ritmului intens de multiplicare, caracteristic acestui sistem celular.

17. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CAJAL Variabilitatea naturală și dirijată a inframicrobilor. Probleme de inframicrobiologie, Ed. Med., 1956, 1, 5.

Trecere în revistă a datelor din literatură privind variabilitatea naturală și dirijată a inframicrobilor și examinarea problemei comparativ cu procesul de variabilitate microbiană.

Se insistă în special asupra fenomenului de variabilitate dirijată a inframicrobilor și se consideră această metodă ca cea mai eficientă și cu perspectivele cele mai interesante pentru obținerea unor variante avirulente de virusuri, dar totodată imunizante și utilizate ca vaccinuri vii, cu operativitate maximă în profilaxia specifică a unor inframicrobioze umane și animale.

Ultima parte a lucrării este consacrată interpretării pluralității hepatitelor epidemice inframicrobiene ca rezultat al unui proces de variabilitate spontană, în condiții naturale, a agentului etiologic specific.

F. P.

- 32 -

de unde vaporii, cu ajutorul unui singur tub de cauciuc, sînt eliminați în afară. După sterilizare, aparatul este uscat cu ajutorul unui curent de aer produs de un compresor.

Eficacitatea sterilizării a fost verificată cu ajutorul anumitor suspensii microbiene și inframicrobiene, care în urma operației de sterilizare, s-au dovedit a fi lipsite total de viabilitate.

13. S.MATEESCU Metode de conservare a virusurilor. Probleme de inframicrobiologie, Ed.Med., 1956, I, 67.

Se expun cîteva dintre numeroasele metode propuse pentru conservarea virusurilor aducîndu-se și contribuția personală în rezolvarea acestei probleme (Conservarea virusurilor prin treceri pe animalul sensibil; conservarea virusurilor pe animalul rezervor; conservarea virusurilor în glicerină; conservarea prin congelare; conservarea prin desicare în stare completă la vid, liofilizare).

În domeniul liofilizării, considerată cea mai bună metodă cunoscută pînă în momentul actual, se prezintă un aparat original, conceput și realizat de autor și o metodă de sterilizare a aparatului de liofilizare executată împreună cu Conf.dr.N.Cajal. Se arată că dintre toate metodele întrebuintate pentru conservarea virusurilor, o metodă eficientă și ușor de întrebuintat este menținerea fragmentelor de țesut în glicerină tamponată, iar în cazurile în care există aparatură necesară, liofilizarea trebuie să fie considerată ca cea mai bună metodă de conservare îndelungată și comodă a virusurilor.

14. I.MIRZA-EMINET Rezultate obținute în cercetările de inframicrobiologie cu ajutorul metodelor pavloviene. Comun.prezentată la sedința festivă a

- 33 -

Acad.R.P.R., închinată comemorării a 20 de ani de la moartea lui I.P.Pavlov, 27 feb. 1956.

Se relatează, într-un scurt istoric, lucrările întreprinse în domeniul imunologiei de către diferiți cercetători sovietici și occidentali, și se prezintă o sinteză a lucrărilor făcute în Inst.de inframicrobiologie, în care s-a studiat rolul scoarței cerebrale în declanșarea maladiilor virotice sau în elaborarea imunității antivirotice. S-au urmărit: rolul somnului medicamentos sau condiționat în evoluția maladiei rabice, rolul traumatismelor psihice ca factori ajutători în apariția pelagrei, influența stărilor nevrotice asupra evoluției maladiei rabice, evoluția turbării la iepurii supuși acțiunii unor excitanți (căldură și injecții cu lapte), modul de reactivitate al scoarței cerebrale în procesul de imunizare corticală la iepurii a căror reactivitate nervoasă a fost modificată cu ajutorul unor substanțe (benzedrină, luminal), reactivitatea scoarței cerebrale în cursul unor diferite viroze (gripa, turba rea, encefalo-miocardita MM) sau în cursul vaccinarilor antigripale și antirabice. Rezultatele obținute sînt analizate în lumina învățăturii lui I.P.Pavlov.

15. ACAD.ST.S.NICOLIAU Fenomenul de "interferență" în domeniul virusurilor. Probleme de inframicrobiologie, Ed.Med., 1956, I, 85.

Se comentează efectul antagonist care se produce cînd o celulă sensibilă este solicitată succesiv sau concomitent de două tulpini ale aceluiași virus sau de două virusuri diferite, cunoscut sub denumirea de interferență.

Fenomen specific, ce poate fi realizat numai de unele virusuri iar nu de oricare, interferența poate

Se obține un precipitat care conține o mare cantitate de virus, în supernatant, ce se prezintă aproape limpede, corpusculii elementari se află în stare cvasi-pură.

10. ACAD.ST.S.NICOLAU, A.DEREVICI, L.MIRZA Citeva rezultate ale orientării pavloviste în cercetările Institutului de Inframicrobiologie al Acad.R.P.R. Comun.prezentată la Ses.științ.I.M.F.,București, 3 dec.1954.

Se expun o serie de lucrări realizate în Institutul de inframicrobiologie în cadrul cărora s-a studiat rolul scoarței cerebrale în declanșarea și evoluția unor viroze și în instalarea procesului de imunitate. Cercetările privitoare la influența virusului rabic de stradă și a virusului gripal, precum și a vaccinării antirabice asupra activității nervoase superioare la animale, au arătat apariția unei stări de inhibiție supraliminară, mai accentuată în cazul inoculării. Cercetările asupra influenței somnului în turbare au demonstrat prelungirea perioadei de incubatie și uneori supraviețuirea animalelor. Studiul sumării a doi excitanți (injecție cu lapte și excitare termică), dovedește o accentuată prelungire a perioadei de incubatie. S-a demonstrat de asemenea rolul traumatismelor psihice în declanșarea unor maladii (pelagă).

11. L.MIRZA-EMINET Constatări experimentale asupra modificărilor activității nervoase superioare în cadrul unor viroze. Comun.prezentată la Ses.științ.a Inst.de perfecționare și specializare a medicilor și farmaciștilor, 17-19 feb. 1955.
- Se relatează rezultatele obținute, în cadrul decelării modificărilor activității nervoase superioare care au loc în cursul instalării procesului de imuni-

- 51 -

zare, sau în cursul declanșării unor viroze cum ar fi turbarea și gripa. Experiențele au fost făcute pe diferite animale (șoareci, șobolani și cîini), întrebându-se diferite metode de elaborare a reflexelor condiționate. Animalele au fost ulterior vaccinate, sau inoculate cu virusul respectiv. În marea majoritatea cazurilor după vaccinare sau inoculare, apar modificări precoce ale activității reflex-condiționate, care vădește instalarea procesului de inhibiție supraliminară în activitatea corticală, însoțită uneori de o dezinhibiție a activității subcorticale. Starea de inhibiție poate fi precedată uneori de o scurtă fază de excitabilitate mărită. Rezultatele concordă între ele deși au fost făcute pe diferite animale, inoculate cu diferite virusuri sau vaccinuri.

12. S.MATEESCU, N.CAJAL O metodă simplă pentru sterilizarea aparatului de liofilizare. Microbiol., parazitol., epidemiol., 1956, 4, 87.

Autorii și-au propus să găsească un mijloc simplu și practic pentru sterilizarea aparatelor de liofilizare și s-au oprit asupra metodei care constă în trecerea prin aparatul de liofilizare a unui curent de vapori de apă supraîncălziți la circa 130°. Vaporii supraîncălziți sînt produși de un autoclav obișnuit, din care s-a eliminat aerul și care are presiunea de 2 atmosfere. Ei pătrund printr-un tub de cauciuc în interiorul aparatului de liofilizare și ies prin tuburile laterale de cauciuc, la care se vor adapta fiolele cu viitoarele produse de liofilizat. În acest fel tot aparatul de liofilizare este sterilizat. Pentru a evita o atmosferă supraîncălzită cu vapori de apă din laborator, la fiecare din tuburile laterale se adaptează printr-un manșon metalic câte un tub de cauciuc, care evacuează vaporii de apă într-un colector metalic,

- 28 -

menului birefringenței de scurgere, autorii pot afirma că acești corpusculi au o formă sferică sau cel mult coccobacilară, deoarece suspensiile concentrate făcute cu acești germeni nu prezintă fenomenul birefringenței de scurgere.

6. N.CAJAL Incluziuni "spontane" în celulele amigdalene. Bul.științ.Acad.R.P.R., Sect. St.Med.1956,2, 10, 1399.

Studiul microscopic al secțiunilor de amigdale provenite de la 49 indivizi de vârste diferite a arătat prezența incluziilor celulare (nucleare sau citoplasmice) în 33 de cazuri (67,34%). Incluziile, unele sau multiple, cu dimensiuni de la limita vizibilității la 2 microni, colorate cu metoda Mann în roșu strălucitor, au fost întâlnite, atât în celulele foliculare cit și în cele epiteliale, în zone situate cel mai des în vecinătatea criptelor amigdalene.

7. G.BALMUS, N.CAJAL Cercetări asupra evoluției unor viroze la iepuri cu diabet experimental. Comun. Acad.R.P.R., 1951,1, 7, 669.

Studiul evoluției citorva viroze (vaccină, herpes, Aujeszky, rabie) pe organismul iepurelui diabetizat cu ajutorul alloxan-ului, a permis să se constate că virusul vaccinal produce leziuni cutanate într-o diluție dublă, în raport cu acelea observate la animalele martore; pustulele dezvoltate se arată mai mari și mai numeroase, iar cicatrizarea lor întârzie.

Virusul herpetic și al boalei Aujeszky evoluează identic la ambele categorii de animale.

Virusul rabic fix și năi al virusului de stradă prezintă o perioadă de incubație scurtată la animalele diabetice; acestea succumbă în maximum 22 de zile,

- 29 -

pe cînd martorii după 50 de zile de la infecția în - tramusculară cu virus de stradă.

8. A.DEREVICI Acțiunea unor metale asupra hemaglutinării Comun.Acad.R.P.R.,1952, 2, 5-6, 375.

Acțiunea de "pozitivare" a serurilor în reacția de deviere a complementului datorită formării unor complexe metal-proteinice în serurile în care se ionizează lent nikelul metalic, a fost constatată de autor în 1927. Folosind aceeași tehnică de formarea unor complexe metal-proteinice cu ajutorul nikelului metalic în lichidul alantoidian provenit din ouă inoculate cu virusul pestei aviare - se constată formarea unui conglomerat foarte bogat în virus, care se depune rapid lăsînd un supernatant lipsit aproape cîmpet de proteinele lichidului și în care rămîn puțini corpusculi elementari. Acest supernatant pus în contact cu hematii de găină dă o hemaglutinare pozitivă; fapt care arată rolul ionilor în această reacție. Pe hematiile colorate cu Giemsa se văd particole intense violet ca o pulbere fină - ionii de nikel.

9. A.DEREVICI, D.SARATEANU, C.ALEBU, C.HONDOR, F.DUCA Cercetări asupra complexelor metal-proteinice din unele produse biologice. Stud.cerc.inframicrobiol.,microbiol.,parasitol.,1952, 2, 1-2,212.

Proprietatea unor metale de a forma în contact cu proteinele complexe metal-proteinice este folosită în scopul obținerii virusului concentrat și purificat.

Se folosesc fragmente de nikel metalic și zinc metalic ce se mențin în contact cu o suspensie de virus pseudo-pestos (Newcastle); experiențele decurg în anumite condiții descrise de unul din autori în lucrări anterioare.

- 26 -

pune în evidență în celulele parotidiene, în afară de incluziile nucleare descrise de diverși autori și incluzii citoplasmice caracteristice. Aceste incluzii, înconjurate de un halo, sînt situate câte 1-2-3 într-o celulă și au dimensiuni variate, de la limita vizibilității pînă la 3 microni.

La examenul microscopic, formațiunile descrise se prezintă cu o structură internă omogenă, sub forma unor mase hialine.

Incluziile din celulele parotidiene, atît cele nucleare cît și cele citoplasmice sînt, de origine intramicrobiană.

3. R. PORTOCALA, A. DEREVICI, P. VASILESCU Studiu comparativ al acțiunii unor enzime asupra incluziilor poliedrice ale viermilor de mătase și a incluziilor cristaloidice din ficatul cîinilor. Bul. științ. Acad. R. P. R. Sect. St. Med., 1949, 1, 4, 365.

Rezultatele înregistrate arată că, cristalele poliedrice a grasiei viermilor de mătase rezistă în condițiunile experimentale relatate, la acțiunea digestivă a papaiotinei, a pancreatinei, a tripsinei și a pepsinei; în aceleași condiții, incluziile cristaloidice prezente în ficatul cîinilor sînt parțial digerate de papaiotină și total distruse de pepsină.

Acest fapt pledează pentru concepția unei structuri chimice diferite a cristalelor poliedrice a viermilor de mătase, și a incluziilor hepatice a cîinilor.

4. R. PORTOCALA, P. VASILESCU Studiu asupra naturii formațiilor cristaloidice intranucleare din ficatul cîinilor. Bul. științ. Acad. R. P. R., Sect. St. Med., 1949, 1, 5, 423.

Cercetări de ordin fizic precum și reacții cito-

- 27 -

chimice au fost întreprinse cu scopul de a determina natura intimă a formațiunilor cristaloidice intrahepatice.

Cristalele sînt insolubile în apă distilată, în acid clorhidric, acid acetic, acid azotic. Cristalele sînt de asemenea insolubile în soluții alcaline concentrate. Alcoolul și xilolul le lasă intacte.

Autoliza cadaverică nu are nici o influență asupra lor.

Cristalele hepatice nu prezintă la microscop - tescop nici o bandă de absorbție în lumina albă.

Lumina polarizată nu este influențată de aceste cristale.

În urma reacțiilor cito-chimice se constată absența Fe, Cu, Zn, Pb, F, sau săruri de Ca; se poate pune în evidență K.

Ambii acizi nucleici nu au putut fi puși în evidență.

Atît glutationalul redus cît și prezența radicalului -SH au fost negative.

Reacțiile cito-chimice de punere în evidență a proteinelor au dat totdeauna rezultate pozitive. Aceste rezultate au fost confirmate prin întrebuintarea fermentilor proteolitici.

Rezultă că formațiunile cristaloidice intrahepatice sînt constituite din substanțe proteice, cristalizate în sistemul cubic.

5. R. PORTOCALA, A. DEREVICI, P. VASILESCU Difracția de raze X aplicată la studiul poliedriei viermilor de mătase. Bul. științ. Acad. R. P. R., Sect. St. Med., 1949, 1, 4, 369.

În urma experiențelor destinate să elucideze chestiunea morfologiei corpusculilor elementari ai poliedriei viermilor de mătase, grație întrebuintării feno-

- 24 -

că și idealurile savantului sovietic, luptând pentru înalta calitate a lucrărilor noastre și pentru puritatea lor ideologică; respectând disciplina de plan și disciplina muncii; înțelegând eforturile noastre în importante probleme de stat; completând problemele și studiindu-le în colaborare cu alte unități științifice din țară sau din țările prietene.

Însă noua etapă ce se deschide în fața Institutului nostru, comportă și alte sarcini ce vor deriva din convențiile pe cale de înfiptuire între Academia R.P.R. și Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale. Vom primi astfel, sarcini noi; instructarea și diriguirea științifică a unităților de specialitate din toată țara; coordonarea învățământului de specialitate la cele 5 centre universitare; coordonarea și diriguirea cercetărilor științifice de virusologie din teren, din unitățile de cercetare și din cele de asistență medicală, îndrumarea centrelor de diagnostic virusologic din clinici și spitale, etc.

Por metodologic pe țară, centru științific de cercetare și învățământ, centru de instructaj de specialitate, institutului nostru îi vor reveni sarcini de seamă, a căror satisfacere va promova importanța noastră specialitate în locul de frunte că trebuie să-l aibă printre disciplinele medicale.

Împlinind cu zel, cu pasiune și cu perfectă conștiință rolul pe care etapa actuală a științelor medicale ni-l atribuie, vom răspunde încrederii ce ne acordă Partidul și Guvernul, și, în noul institut pe care îl vom inaugura - sperăm anul viitor, vom avea satisfacția de a ne face neîncetat utili științei, patriei și poporului.

Trăiască Partidul Muncitoresc Român,

Trăiască și înflorească Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R.!

Trăiască muncitorii din institutul nostru, medici, cadre administrative, și cadre ajutoare; să sporească și să rodească munca lor în cel de al doilea deceniu de activitate a Institutului!

- 25 -

I

INFRAMICROBIOLOGIE GENERALA

1. ACAD. ST. S. NICOLAU, A. DEREVICI, N. CAJAL Cercetări histopatologice experimentale asupra ganglionului Gasser. Bul. științ. Acad. R.P.R. Sect. St. Med. 1949, 1, 2, 133.

Studiul histopatologic al ganglionilor Gasser proveniți de la indivizi morți prin diverse accidente sau afecțiuni, precizează existența unor procese proliferative pericapsulare în 7 cazuri, neuronofagie în 2 cazuri, neuroni atrepsici în 6 cazuri, prezența celulelor plasmatică în 7 cazuri, neuroni plini cu pigment în 3 cazuri.

În 16 cazuri au fost găsite incluzii intranucleare având diametrul de 1-2 μ ; ele sînt rotunde, situate 1-2-5 într-un nucleu, colorate în roșu cu metoda Mann și înconjurată de un halo caracteristic; celula ce conține incluzii păstrează integritatea morfologică și tinctorială perfectă. Asemenea incluzii au fost constatate mai ales în ganglionii provenind de la cazuri de demență precoce.

Inoculările pe diferite căi la iepuri, cobai, șobolani și șoareci cu emulsii de ganglioni Gasser proveniți din cazurile examinate histologic nu au determinat nici o manifestare patologică.

2. ACAD. ST. S. NICOLAU, N. CAJAL Prezența incluziilor citoplasmice și nucleare în celulele parotidului uman. Bul. științ. Acad. R.P.R. Sect. St. Med. 1949, 1, 3, 307.

Prin studiile histopatologice efectuate pe secțiuni de parotide provenite de la indivizi de vîrstă diferită, morți în urma unor accidente, s-au putut

- 22 -

sau de asistență medicală din capitală și din restul țării, de asemenea, cu institute științifice din țările socialiste. Vizitele din ce în ce mai dese cu schimburi de experiență, precum și participările la congrese și alte manifestări internaționale contribuie continuu la stringerea legăturilor dintre specialiștii noștri și cei ai altor țări, condiție indispensabilă în progresul Institutului de inframicrobiologie al Academiei R.P.R.

Nu mai în ultimii ani, peste 16 țări au fost vizitate de 18 reprezentanți ai institutului care, în afară de participarea activă la lucrările diferitelor simpozioane, congrese și conferințe științifice sau politice, și de efectuarea unor valoroase schimburi de experiență, au făcut cunoscute în țările respective realizările inframicrobiologiei românești și contribuțiile noastre importante în diferitele domenii teoretice și practice ale științei virusurilor.

Nu putem închide lista realizărilor inframicrobiologilor noștri, fără a aminti și de unele invenții și inovații făcute în scopul ușurării și perfecționării muncii specialiștilor.

Astfel, A. Dărevici și colaboratorii, au realizat un aparat portativ tip Ivanov-Smolenski, pentru studiul activității nervoase superioare la om, precum și un aparat pentru prepararea ovovaccinului antigripal în circuit închis; S. Mateescu a realizat 2 aparate de liofilizare dintre care unul extrem de simplu, sterilizabil, cu balon de vid, ce a fost apreciat și cerut de cercetători din numeroase țări, un aparat simplu de confecționat blocuri de gheață carbonică, împreună cu N. Cajal un dispozitiv pentru sterilizarea aparatului de liofilizare, iar împreună cu R. Portocală, un aparat de metalizare pentru microscopia electronică; R. Portocală și S. Dumitrescu au realizat un bun microtom pentru microscopul electronic; S. Mateescu ca și M. Iancușescu și I. Suhaci, au imaginat modele simple de seringi automate; I. Aderca și M. Anconescu, un aparat de trip-sinzare, etc.

Deasemeni, considerăm cu titlu necesar să subliniem ceea ce am menționat mai sus, și anume, că în afera activității

- 23 -

de cercetare propriu zisă, majoritatea specialiștilor din institut au adus contribuții deosebite și la lupta de popularizare a științei și culturii, prin numeroase conferințe, prin articole în ziare și reviste, prin broșuri de știință popularizată, conferințe în săli publice, la radio, televiziune, etc.

Datele prezentate în expunerea de față oglindesc în bună parte activitatea și realizările științifice și practice, eforturile de sprijinire a specialității noastre, de popularizare și răspândire a științei și culturii dusă de unitatea noastră a cărei țel permanent îl formează îmbogățirea științei patriei cu noi descoperiri puse în slujba sănătății popoului muncitor, pentru ridicarea nivelului cultural al maseilor și pentru construirea socialismului în patria noastră.

Dar, toate aceste realizări nu ar fi fost posibile, dragi tovarăși, fără ajutorul permanent dat de către conducerea Academiei R.P.R. de către M.S.P.S. sub luminatele directive ale conducerii de Partid și de Stat.

De altfel, examinând chiar superficial creșterea bazei materiale a Institutului, aparataj, instrumentar, chimicale, fondul de cărți, periodice, etc. se poate ușor constata prețiosul sprijin de care ne-am bucurat permanent.

Prin toată această activitate susținută, timp de 10 ani cercetătorii din institutul nostru au căutat să-și arate atașamentul, să-și facă datoria, și să-și dovedească recunoștința față de regimul de democrație populară, față de Partid și Guvern.

Cum vom răspunde pe viitor încrederii și sprijinului pe care ni-l acordă Partidul?

Făcând, mai departe, cadre noi din ce în ce mai bine pregătite, familiarizate cu noțiuni cât mai vaste din specialitate și cu tehnicile cele mai noi; dând o atenție sporită învățământului pe care îl predăm; făcând noi descoperiri și aplicând în practică noțiunile desprinse din lucrările noastre și din lucrări apărute pe plan mondial; urmând mai departe orientarea dată de știința sovietică, însușindu-ne stilul de mun-

- 20 -

de viroze animale din Institutul Pasteur, a preparat doze din vaccinul antigripal realizat de A. Derevici și colaboratori, vaccin ce și-a făcut proba eficacității în epidemia din februarie-martie 1959.

Y. Copelovici și M. Grăia au realizat un vaccin antiurlian actualmente în experimentare limitată pe om, iar în domeniul vaccinăției antirabice, cercetările minuțioase realizate de institut, au dus la schimbarea vaccinului utilizat înainte de 1950 în țara noastră.

În sectorul profilaxiei specifice a unor viroze animale, au fost preparate vaccinuri eficiente: antipestos porcine, antipestos aviar, antiigodios, un vaccin original împotriva encefalitei vulpilor care a avut efecte salutare în crescătoriile de vulpi argintii al Statului, și un altul, tot original, contra neurovirozei hidropigene a peștilor. A fost preparat, de asemenea un ser contra bolii lui Aujeszki.

Trebuie subliniat că epizootia din anul trecut de febră aftoasă a determinat pe inframicrobiologii noștri să prepare un vaccin cu tulpinile izolate în teren. Rezultatele obținute de V. Tomescu și colaboratori au fost cu totul satisfăcătoare și vaccinul a fost aplicat pe teren pe scară largă.

În momentul de față este în curs de experimentare și un vaccin original antiornitozic, vaccin atenuat cu azotat de argint. Un alt vaccin, tot metalizat, a fost preparat împotriva encefalitei de căpușe. Sperăm că și aceste vaccinuri vor intra în scurt timp în practică.

În același timp, Institutul a preparat paralel, cu vaccinurile amintite, antigene pentru hemaglutino-inhibare cu toate tipurile de virus gripal, antigene pentru intradermoreacție cu virus urlian și antigene pentru fixarea complementului cu virus urlian și cu virus psittacozic-ornitozic.

Deasemenea, tov. M. Andreescu prepară după o tehnică proprie, 1-6 difosfatul de fructoză necesar reacției aldolazei serice.

Trebuie să precizăm că antigenele și serurile de diagnostic ca și ingredientele pentru reacția aldolazei serice au

- 21 -

fost puse gratuit de către Institutul nostru, la dispoziția a numeroase unități sanitare.

În munca de ajutor a rețelei sanitare, trebuiesc semnalate colaborările la numeroase anchete epidemiologice cerute sau inițiate de M.S.P.S., la care cercetătorii noștri au contribuit cu tot entuziasmul. De remarcat că deplasările efectuate în problema hepatitelor epidemice, gripei, poliomielitei, ornitozei, adenovirozelor, etc., reprezintă activitatea a 558 cercetători ce totalizează 1899 zile de lucru.

În institut și mai ales în cele două baze ale Institutului de inframicrobiologie situate în incinta spitalelor de contagioși "Colentina" și "Mihai Bravu", pe lângă îndeplinirea planului de cercetare științifică, au fost executate mai mult de 8000 de reacții de diagnostic virusologic, pentru bolnavii internați în numitele spitale din București sau provincie.

Tot în scopul sprijinirii rețelei de specialitate, cercetătorii institutului au făcut numeroase instructaje, conferințe, de la un capăt la altul al țării. În același timp ei au adus sprijinul lor la toate manifestările de specialitate sau înrudite, organizate de Academia R.P.R. sau de Societatea Științelor Medicale. Astfel, ei au jucat un rol activ în organizarea și desfășurarea Congresului Național de Științe Medicale, și de multe ori primul rol la conferințele de hepatită epidemică de la București, Tuguiș și Sinaia, la Simpozionul de gripă de la București, la Conferința de ornitoză de la Timișoara, la Conferința de poliomielită de la Vatra-Dornei, la Conferința pediatrie, etc.

Membrii ai Institutului de inframicrobiologie au avut totdeauna și sarcini de învățământ, la catedra de specialitate. Mii de studenți au fost inițiați și pilotați în cunoașterea agenților patogeni virotici care produc 80% din cazurile de boli infecțioase ale omului. Cursurile de perfecționare și specializare în inframicrobiologie au instruit mulți medici în domeniul specialității noastre.

Institutul are strânse legături de informare și colaborare cu institute, clinici, unități de cercetare, de învățământ,

- 18 -

de publicare o serie de 20 de monografii: 1) Cercetări sovietice în domeniul gripei; 2) Cercetări sovietice în domeniul encefalitelor; 3) Meningita limfocitară; 4) Gripe; 5) Elemente de inframicrobiologie generală; 6) Cancer și virusuri; 7) Hepatitele inframicrobiene; 8) Diagnosticul de laborator al inframicrobielor; 9) Mononucleoza și limfocitoza infecțioasă; 10) Boli transmisibile de la animale la om; 11) Polio-mielita (sub tipar); 12) Hepatite infecțioase inframicrobiene; 13) Turbarea (redactată, gata de imprimare); 14) Febra aftoasă; 15) Pesta porcină; 16) Icterul viemilor de mătase; 17) Gripe, date asupra epidemiei din 1959; 18) Probleme de inframicrobiologie; 19) Elemente de inframicrobiologie generală și 20) Conferințe de inframicrobiologie apărute în limba chineză.

Institutul nostru a editat 35 numere din revista "Studii și cercetări de inframicrobiologie" cu 5250 pagini.

Două broșuri de popularizare au fost publicate: 1) Microbi și virusuri, 2) V. Babeș. Au fost făcute peste 200 de conferințe de popularizare asupra virusurilor, la radio, la televiziune, în săli publice din Capitală și din provincie. De asemenea, au fost scrise în ziare și reviste de popularizare numeroase articole științifice, luări de poziție, declarații, etc.

O serie de lucrări ale Institutului au apărut în reviste străine, sovietice, ungare, cehoslovace, franceze, germane, italiene, chineze, indiene, etc.

Fără îndoială că în înșiruirea rapidă pe care am făcut-o, am omis încă numeroase lucrări făcute în institutul nostru.

Aș vrea să subliniez, fapt de altfel recunoscut de forurile noastre conducătoare, orientarea justă a cercetărilor institutului nostru în concepția materialist-dialectică, nevisulul pavlovist și micuirinismul fiind la baza multora din lucrările citate.

La justa orientare a institutului a contribuit foarte mult strânsa legătură pe care direcția și mulți din cercetători le au cu inframicrobiologia sovietică precum și bogata literatură sovietică de specialitate, permanent folosită în institut.

- 19 -

De un mare și permanent ajutor în munca de documentare este colaborarea cu Institutul Romino-Sovietic care pune continuu la dispoziție ultimele lucrări de specialitate publicate de colegii specialiști sovietici.

Înălțarea permanentă a nivelului ideologic al cercetătorilor, prin cursuri de filosofie marxistă la universități, cercuri speciale, cabinete de Partid și chiar cele organizate în institut, a venit vizibil în ajutorul muncii inframicrobiologilor tineri sau vîrstnici.

Tovarăși,

Lucrările științifice mai sus menționate reprezintă o parte a activității științifice a Institutului de inframicrobiologie, a eforturilor făcute de cadrele acestui institut, în munca lor de cercetare.

Multe din lucrările științifice citate au o reală importanță teoretică pe plan mondial, altele au rezolvat probleme de utilitate practică, pentru țara noastră în primul rînd.

Această problemă a legăturii cu practica merită însă câteva cuvinte suplimentare.

Institutul nostru, călăuzit permanent de directivele conducerii de Stat și de Partid, alături de eforturile ce le-a făcut pentru atacarea și rezolvarea unora din cele mai importante probleme fundamentale, a urmărit și realizarea a multor lucrări practice, în primul rînd a preparării de vaccinuri operante, de antigene și seruri, de substanțe greu importabile, de realizarea unor aparate și a unor prototipuri de aparate, etc. El a organizat sesiuni și conferințe regionale și inter-regionale, a efectuat instructaje, anchete epidemiologice, etc.

În cadrul preocupărilor de profilaxie specifică a virozelor, în 1946-1947 încă înainte de crearea Institutului de inframicrobiologie împreună cu cîțiva din elevii mei, în localul Institutului de igienă, am preparat cu un preț de cost cutotul neînsemnat, cîteva milioane de doze de vaccin antiviralic pentru M.S.P.S.

Deasemeni, institutul nostru, în colaborare cu secția

- 16 -

de cultivare a diferitelor tulpini de virus rujeolos, pe variate celule, in vitro (I.Aderca și M.Cepleanu); etc.

În pesta porcine s-au făcut valoroase lucrări în vederea realizării unei bune profilaxii specifice (L.Winogradnik și colaboratori, S.Mihăiță și colaboratori, V.Tomescu și colaboratori); s-a studiat valoarea comparativă a vaccinurilor adsorbite pe hidroxid de aluminiu și a celor inactivate cu cristal violet (S.Mihăiță și colaboratori); s-a stabilit durată și intensitatea imunității conferite de vaccinurile experimentale; s-au preparat vaccinuri și din alte organe decât cele folosite în mod obișnuit (S.Mihăiță și colaboratori); s-a studiat un vaccin pe bază de virus lapinizat (V.Tomescu și colaboratori); s-a studiat reversibilitatea virusului lapinizat (L.Pascu); s-au făcut cercetări cu privire la răspândirea virusului din vaccin (I.Gheorghiu), etc.

Rezultatele românești în această viroză au fost sintetizate de I.Gheorghiu, S.Mihăiță și colaboratori, într-o monografie apărută în Editura Academiei R.P.R.

Pentru contribuția importantă la problema pestii porcine, V.Winogradnik a primit premiul de stat pe anul 1954.

În pesta și pseudopesta aviară, s-au izolat și tipizat numeroase tulpini de virus izolate în R.P.R. (C.Surdan și colaboratori, I.Suhaci și colaboratori); s-au făcut studii imunoprofilactice interesante și s-au realizat vaccinuri specifice aplicate astăzi masiv, cu cele mai bune rezultate, pe teritoriul R.P.R. (I.Suhaci și colaboratori); s-au făcut studii morfo-patologice ale leziunilor embrionului de găină (Serbănescu și colaboratori); s-a preparat pe curcan un eficient ser antipestos aviăr (I.Suhaci și colaboratori); s-au făcut un studiu histopatologic al sistemului nervos al șoarecelui infectat experimental cu o tulpină de pestă aviară adaptată la această specie animală (R.Portocală și N.Cajal); s-au făcut interesante cercetări comparative asupra valorii vaccinurilor antipestose cu virusuri vii modificate (I.Suhaci și colaboratori); s-a urmărit răspândirea virusului din vaccinuri, etc.

Pentru contribuția deosebită adusă la rezolvarea problemei profilaxiei specifice în pesta aviară, I.Suhaci a primit premiul de Stat al R.P.R. pe anul 1954.

- 17 -

În problema virusuri și tumori s-au adus contribuții importante la acțiunea oncologică a unor virusuri (S.Nicolau), (E.Nastac și B.Anagomste), la relațiile dintre virusuri și cancer (S.Nicolau), la studiul tumorilor Ehrlich, dovedindu-se etiologia lor inframicrobiană (E.Nastac și colaboratori), la evoluția sarcomului Guérin pe animale în prealabil infectate cu virusul vaccinal (N.Cajal și E.Nastac), la acțiunea oncizantă a unor virusuri cu substanțe citostatice ca și cu narcoza (O.Costăchel și E.Nastac); a fost descrisă acțiunea unor produși chelatori asupra unor tumori experimentale (G. Balnuș și colaboratori), etc.

Acad.St.S.Nicolau a publicat o monografie tratând relațiile dintre cancer și virusuri, iar N.Cajal și E.Nastac au scris capitolul de virusuri și tumori din tratatul de oncologie, în tipar, la Editura Medicală.

În afara acestor importante probleme, inframicrobiologii au realizat numeroase cercetări și în alte domenii ca în sueta miliară infantilă (S.Nicolau și colaboratori), în nevroza hidropigenă a peștilor (S.Nicolau și colaboratori), în poliedria viermilor de mătase (A.Derevici și colaboratori), în anemie infecțioasă a cailor (C.Surdan și colaboratori), în jigodie (S.Nicolau și colaboratori, C.Surdan și colaboratori), în virozele inaparente și în domeniul incluziilor spontane (S.Nicolau, R.Portocală și N.Cajal etc.) în mononucleoză infecțioasă (D.Sărkășanu, G.Mănescu), în limfocitoză infecțioasă (N.Cajal și colaboratori, G.Mănescu și colaboratori), în interpretarea corpiilor lui Kurloff (S.Nicolau și colaboratori) în boala citomegalică (R.Portocală și colaboratori), în unele viroze eruptive (O.Mitroiu și colaboratori), în febra aftoasă unde, alături de interesante cercetări s-a preparat și un foarte eficient vaccin (V.Tomescu și colaboratori). O mare parte din lucrările românești din această din urmă problemă au fost sintetizate de V.Tomescu și colaboratori în monografia "Febra aftoasă", iar lucrările din domeniul mononucleozei și limfocitozei infecțioase, au fost publicate deasemenea, într-o monografie de Gh.Mănescu.

Au fost redactate astfel, publicate și sînt pe cale

- 14 -

legătură cu această din urmă boală, s-a urmărit incidența anticorpilor fixatori de complement la muncitorii forestieri (D. Sărățeanu și colaboratori); s-a realizat un vaccin metalizat (S. Nicolau și colab.). S-a studiat dezvoltarea virusului encefalomielitei MM în culturi tisulare (I. Aderca și colaboratori); s-a studiat evoluția virusului MM la animalele în hipo și hiperactivitate gonadică (N. Cajal și C. Băba); s-a studiat acțiunea lichidelor embrionare de pasăre asupra virusului MM (N. Cajal și colaboratori), etc.

În domeniul preionului s-a studiat virusul corpuscular pe frotiurile obținute prin puncție parotidiană, colorat cu isamină fenicată (S. Nicolau și colaboratori); s-a dovedit nespecificitatea incluziilor din celulele salivare (S. Nicolau și colaboratori); s-au izolat pe oul embrionat numeroase tulpini de virus urlian din lichidul cefalo-rahidian al bolnavilor cu forme parotidiene sau numai meningeale.

S-au făcut cercetări comparative asupra valorii unor reacții serologice ; - s-a studiat comportarea acestui virus în oul embrionat și dezbri onat (M. Cepleanu); s-a realizat un vaccin cu tulpini autohtone (Y. Copelovici și colaboratori) și s-au făcut studii comparative cu vaccinuri preparate după mai multe tehnici (Y. Copelovici, M. Gruia).

În domeniul bolii Aujeszky s-au făcut cercetări epizootologice și clinice (C. Surdan și colaboratori); s-a studiat amănunțit histopatologia specifică a bolii naturale și experimentale (S. Nicolau și colaboratori; C. Surdan și colaboratori); s-au făcut cercetări asupra adaptabilității virusului la embrionul de găină și apoi încercări pozitive de vaccinare cu virusul de cultură (I. Suhaci și colaboratori); s-a realizat experimental un activ ser hiperimun (V. Tomescu și colaboratori); etc.

În encefalomielita vulpilor, s-au făcut ample studii epizootologice, experimentale și histopatologice și s-a realizat un vaccin care, aplicat curent, a reușit să salveze numeroase crescătorii de vulpi argintii (C. Surdan și colaboratori); s-a demonstrat unicitatea etiologică dintre encefalomielita vulpii și hepatita contagioasă a cîinilor și s-au făcut cercetări

- 15 -

asupra relațiilor dintre acest virus și virusurile hepatitice umane (C. Surdan și colaboratori); etc.

În vaccină s-a imaginat o nouă metodă de ameliorare a producției de limfă vaccinală și s-au introdus noțiunile de epitelioc-vaccină și pio-vaccină (S. Nicolau și colaboratori). S-a studiat acțiunea gamaglobulinelor serice în procesul imunitar (R. Portocală și N. Cajal); s-a dovedit influența virusului vaccinal asupra dezvoltării anticorpilor anti Eberth asupra hemolizinelor ca și asupra dezvoltării ponderale a organismului animalelor de experiență (N. Cajal și colaboratori); s-a studiat evoluția vaccinei și a imunității antivaccinale la iepure sub acțiunea cortizonului (N. Cajal și Y. Copelovici); s-a studiat acțiunea razelor ionizante asupra vaccinei experimentale și a imunității produse de acest virus (S. Mateescu și colaboratori), influența vitaminei C și a cortizonului asupra culturii virusului vaccinal, în oul de găină embrionat (G. Popescu); s-au făcut cercetări asupra dezvoltării anticorpilor HAI antigripali la animale inoculate în prealabil cu virus vaccinal (D. Sărățeanu); s-a studiat morfologia electrooptică a virusului (St. Dumitrescu și N. I. Ionescu), etc.

În zona zoster, s-a precizat morfologia inframicrobului și histopatologia leziunilor tegumentare (S. Nicolau și colaboratori); s-a pus la punct problema unicismului sau dualismului între zona și varicelă (S. Nicolau).

În variolele aviare s-au adus contribuții importante asupra relațiilor imunobiologice a diferitelor tulpini de virusuri (V. Tomescu și colaboratori); s-au realizat vaccinuri operante aplicate curent și masiv în teren; s-au făcut studii amănunțite asupra incluziilor specifice (P. Athanasie) etc.

În rugeola și rubeolă, S. Nicolau și colaboratorii au studiat morfologia virusului pe frotiuri, după colorația cu isamină fenicată; a fost studiată amănunțit morfohistopatologia encefalitei post rugeoloase (G. Marinescu și colaboratori); N. M. Constantinescu și colaboratori, au realizat transmiterea experimentală a rubeolei la iepure, etc. Au fost făcute încercări de vaccinație antirugeoloasă cu ajutorul virusului inactivat prin ser imun (S. Nicolau și colaboratori); în vederea preparării unui vaccin operant, s-au făcut studii comparative

- 12 -

trei tipuri de virusuri poliomielitice în culturi celulare, la locuitorii din diferite orașe și comune rurale din țară (N.Cajal și colaboratori); s-a urmărit evoluția anticorpilor la copiii vaccinați cu vaccinul Salk (N.Cajal și colaboratori); s-a urmărit modificările electroforetice la vaccinați (G.Marinescu și colaboratori); s-au studiat leziunile produse de virusul poliomielitice în culturi de celule embrionare și amniotice umane (I.Aderca, M.Ianconescu și colaboratori); s-a aplicat pentru prima oară în țară, vaccinul antipoliomielitice preparat la Institutul de poliomielită din Moscova cu tulpinile modificate ale lui Sabin și s-au făcut cercetări serologice și de eliminare a virusurilor (N.Cajal și colaboratori); s-a studiat acțiunea izotopilor radioactivi asupra anticorpilor seroneutralizanti de tip O (Burducea și colaboratori); s-a descris testul peritoneal de neutralizare al virusului poliomielitice (S.Nicolau și colaboratori), etc. S-au izolat și studiat numeroase tulpini de virusuri Coxsackie și s-au făcut studii asupra relațiilor etiologice cu poliomielița, s-a studiat cu microscopul electronic aspectul microfibrilelor de șoarece infectat cu virusul Coxsackie (R.Portocală și colaboratori); s-a studiat electroforetic extractele musculare de la animalele infectate cu virusul Coxsackie (R.Portocală și colaboratori); s-a reușit transmiterea virusului Coxsackie A₂ la șoarecii adulți iradiați cu raze X, radiații beta și gama (N.Cajal și S.Mateescu). S-au izolat primele tulpini de virusuri ECHO în R.P.R. (M.Gruia și colaboratori), (I.Aderca și colaboratori); au fost făcute cercetări privind anticorpii anti-ECHO în colectivități de copii din București (M.Gruia și Y.Copelovici) și s-au studiat anticorpii HAI (M.Gruia și colaboratori, G.Marinescu și colaboratori), etc.

S.Nicolau și colaboratori, au redactat o documentată monografie conținând lucrările străine și românești în domeniul poliomieliței, actualmente sub tipar la Editura Academiei R.P.R.

În domeniul herpesului s-a reușit transformarea virusului herpesului recidivant în virus simplex (S.Nicolau și co-

- 13 -

laboratori); s-au studiat leziunile caracteristice produse de virusul herpetic în retină (R.Portocală și N.Cajal); s-a studiat evoluția bolii experimentale la animalele cu reactivitatea scoarței cerebrale modificate (N.Cajal și colaboratori); s-a studiat influența vitaminei C asupra herpesului experimental la iepure (N.Cajal și C.Păba); s-a urmărit evoluția herpesului la animale cu diabet aloxanic (G. Balas și N.Cajal); s-a descris la iepure un "diabet" herpetic (R.Portocală și N.Cajal); s-a studiat relațiile dintre acest virus și poliomielită (S.Nicolau și colaboratori); s-a studiat evoluția herpesului experimental sub acțiunea cortizonului (N.Cajal și G.Popescu) precum și în hipo și hiperactivitate gonadică (N.Cajal și C.Păba); s-a studiat imunitatea antiherpetică la animale iradiate (S.Mateescu); s-a studiat izolarea virusului în culturi de celule (M.Ianconescu și colaboratori), incidența anticorpilor în populație (N.Ianconescu), leziunile produse de virusul herpetic în celulele embrionare umane (I.Aderca și colaboratori), etc.

În domeniul meningitelor limfocitare s-au izolat numeroase tulpini de virusuri - (A. Derevici și colaboratori); s-a făcut un amplu studiu clinic, epidemiologic și experimental al bolii și s-a studiat histopatogeneza bolii experimentale (A.Derevici și colaboratori); s-a făcut studii serologice comparative în diagnosticul acestor viroze. S-a indicat lichidul diluant optim folosit în experimentația cu aceste virusuri (N.Cajal și Y.Copelovici); s-au făcut studii etiologice în meningitele cu lichid cîr internate în clinicile din București (M.Gruia și colaboratori); s-au studiat metodele de diagnostic etiologic (N.Cajal). A fost publicată o monografie asupra meningitei limfocitare de A.Derevici.

S-a izolat un virus ce produce la om meningita recurențială (N.Drăgănescu), etc.

În domeniul encefalitelor s-au izolat mai multe virusuri și s-au făcut ample studii serologice și histopatologice în multiple tipuri de encefalită umană și în special în encefalite transmise de căpușe (N.Drăgănescu și colaboratori). În

- 10 -

-țeanu, Surdan și colaboratori); s-au făcut largi anchete epidemiologice și epizootologice (D.Sărățeanu și colaboratori); s-a realizat un vaccin metalizat și s-au preparat antigene și seruri de diagnostic (D.Sărățeanu și colaboratori); s-au studiat relațiile dintre acești germeni și unele cazuri de îmbolnăviri cardio-vasculare (S.Nicolau și colaboratori) etc, etc.

Lucrările românești din domeniul gripei au fost sintetizate de A.Derevici în monografia sa "Gripa - aspecte din problemă", apărută în Editura Academiei R.P.R. iar cele din domeniul ornitosei sînt în curs de redactare într-o monografie de către D.Sărățeanu.

Cu ocazia epidemiei de gripă din 1958, activitatea de teren și de cercetare în domeniul gripei a fost sintetizată în monografia "Gripa, date din epidemia 1958-1959", Edit. Medicală (sub redacția Acad.St.S.Nicolau).

În turbare s-a studiat acțiunea comparativă a diferitelor vaccinuri antirabice (N.M.Constantinescu și colaboratori); s-a realizat un vaccin cu un virus fix atenuat cu alcool metilic și suspendat în oleu mineral (S.Nicolau și colaboratori); s-a descris "turbarea închisă" și rolul important al acestei noțiuni în profilaxia turbarii (S.Nicolau și N.M.Constantinescu); s-a stabilit prioritatea lui V.Babeș în descoperirea incluziilor rabice, corpilor Babeș-Negri (S.Nicolau și M. Babeș); s-au descris astfel de incluzii în retina animalelor infectate natural sau experimental (R.-ertocală și N.Cajal) ca și în glomusul carotidian (P.Athanasu și colaboratori); s-a studiat histopatologia sistemului nervos vegetativ în această viroză (P.Athanasu și colaboratori); s-a pus la punct o metodă de diagnostic extrem de rapidă cu ajutorul microscopului de contrast de fază (N.Cajal și S.Mateescu); s-au studiat cazuri de turbare cu incubare lungă (S.Nicolau și colaboratori); s-a stabilit rolul jucat de somnul medicamentos și reflexe în evoluția acestei viroze (S.Nicolau și colaboratori); s-a pus în evidență precocitatea îmbolnăvirii rabice cu ajutorul metodei reflexelor condiționate (L.Mfirza și colaboratori); s-a verificat cu ajutorul metodei reflexelor condiționate îmbolnăvirea înapărentă din cursul vaccinării antirabice (G.Danilescu și colaboratori); s-a studiat rolul reactivității cortica-

- 11 -

le în cursul imunizării antirabice (N.Cajal și G.Popescu); s-a arătat rolul important al asocierii serului imun în profilaxia turbarii (N.M.Constantinescu și colaboratori); s-a studiat incluziogeneza la animalele supuse acțiunii radiațiilor ionizante (S.Mateescu); s-au făcut cercetări asupra aplicării "legii intervalelor" în imunizarea antirabică (N.M.Constantinescu și colaboratori); s-a studiat comparativ valoarea imunogenă a tulpinii Flury în raport cu aceea a vaccinului glicerofenolat (L.Pascu și colaboratori); s-a realizat un activ vaccin argintat (S.Nicolau și colaboratori) și s-a urmărit diseminarea în organism a corpusculilor virotici marcați cu argint radioactiv (Cl.Nicolau și colaboratori); s-a pus la punct un nou test de diagnostic, testul peritoneal (S.Nicolau, N.Constantinescu și colaboratori); s-a urmărit acțiunea cortizonului, a razelor X, a izotopilor asupra turbarii experimentale și imunității antirabice (N.Cajal și colaboratori); s-a studiat turbarea la hamster și s-a dovedit sensibilitatea acestui animal în experimentația cu virusurile rabice (N.Constantinescu și colaboratori), etc. Recent, S.Nicolau, N.Constantinescu și N.Cajal au terminat de redactat monografia "Turbarea" ce urmează să fie editată de către Academia R.P.R.

În domeniul poliomielitei și bolilor asociate s-a făcut un studiu amănunțit histopatologic al sistemului nervos sensibil (S.Nicolau și colaboratori); s-a făcut un studiu histopatologic al poliomielitei experimentale cu virus Lansing (El.Lissievici-Oprescu); s-a studiat cultivarea virusurilor poliomielitice în culturi de celule HeLa, Detroit 6 și amnios uman comparativ cu celulele embrionare umane (I.Aderca și colaboratori); s-a descris miocardita, hepatita, nefrita și pneumonia poliomielitică (G.Marinescu și colaboratori); s-a stabilit incidența anticorpilor anti-Lansing la locuitorii din București și s-a studiat originea și semnificația acestor anticorpi (N.Cajal și colaboratori); s-a elaborat noțiunea și s-au făcut cercetări în parașimunitatea herpes-poliomielitică (S.Nicolau și colaboratori, M.Iancușescu); s-a studiat evoluția poliomielitei Lansing la șoareci tratați cu Largactil (N.Cajal și N.Drăgănescu); s-au studiat anticorpii față de cele

- 8 -

banți în populația R.P.R. și au fost consolidate datele privitoare la variabilitatea în natură a acestui virus (A.Derevici și colaboratori). S-a realizat un ovovaccin eficace preparat într-un aparat în circuit închis, special conceput, și s-a aplicat cu succes pe teren (A.Derevici și colaboratori); s-a descris o reacție de diagnostic bazată pe fenomenul de precipitare (A.Derevici și N.Drăgănescu); s-a făcut un studiu al metodelor de diagnostic citologic de tipul Kolesaditkaia sau Panthier (Al.Bronițki) și s-a făcut un studiu experimental critic al reacțiilor de diagnostic (D.Sărățeanu și N.Drăgănescu). S-au descris epidemii cu virusul A (Asia) (A.Derevici și colaboratori); s-a izolat pentru prima oară în țară un virus gripal de tip D (D.Tărchiță și colaboratori). S-au obținut modificări ale virusului gripal cultivat prin hibridare vegetativă cu alte virusuri, în special neurotrope (P.Stroescu și Al.Petrescu). S-a studiat dinamica corticală în decursul vaccinăției antigripale la oameni și animale ca și modificările circulatorii și respiratorii în decursul bolii (L.Mirza și colaboratori). S-a dovedit rolul virusului gripal în etiopatogenia sindromului toxico-septic al sugarului (N.Cajal și colaboratori); s-a stabilit acțiunea lichidelor embrionare de pasăre asupra virusului gripal (N.Cajal și M.Cepleanu); s-au făcut cercetări asupra bolii experimentale la animalele în hipo și hiperactivitate gonadică (C.Baba și N.Cajal); s-a studiat cultivarea virusului gripal în oul dezembrionat (M.Cepleanu și Y.Copelovici); s-a studiat imunitatea antigripală la animalele în prealabil infectate cu virusul vaccinal (D.Sărățeanu și B.Fuhrer); s-a studiat morfopatologia gripei la șoarecele sugar (G.Marinescu și colaboratori); s-a studiat virusul din perioadele neepidemice și s-a izolat un virus cu calități neurotrope (Al.Bronițki și colaboratori); s-a studiat interferența între diverse virusuri gripale (G.Danielescu); s-a studiat evoluția bolii experimentale la șoarecele tratat cu Largactil (N.Cajal și colaboratori). S-au izolat din cazuri de gripă porcină, virusuri gripale de tip A, dovedindu-se rolul acestor animale în răspândirea și întreținerea infecțiilor gripale (Cajal, Taga); s-au

- 9 -

studiat anticorpii serici cu ajutorul unei metode de microelectroforeză (R.Portocală și V.Boeru); s-au făcut cercetări interesante asupra reproducerii virusului gripal reușindu-se obținerea biosintezii corpusculilor virotici după introducerea în oul embrionat a acidului ribonucleic purificat extras din corpusculii gripali (R.Portocală și colaboratori); s-a descris aspectul electronic al virusului astfel obținut (R.Portocală și colaboratori); s-a studiat acțiunea ribonucleazei asupra multiplicării virusului gripal (Y.Copelovici și M.Cepleanu); s-a descris amestecul fizic a 2 tipuri de virus explicându-se astfel virusul mixt (R.Portocală); s-a studiat acțiunea vitaminei C, PP și B (G.Popescu); s-a studiat interferența și mecanismul de acțiune al interferonului (G.Danielescu); s-a studiat factorul alergic în gripă (A.Derevici și colaboratori). S-a descoperit acțiunea neutralizantă față de virusul gripal a pastei mamare de albină (lăptișorul de matcă) (A.Derevici și colaboratori); s-au preparat antigene și seruri de diagnostic (A.Derevici); s-a izolat un nou tip de virus ce produce la om o boală similară gripei, virusul BOTO (Al.Petrescu și colaboratori); s-a urmărit acțiunea radiațiilor ionizante asupra gripei și anticorpilor HAI (O.Burducea, M.Cepleanu), etc.

S-au izolat pentru prima oară în țară virusuri APC (I.Aderca și colaboratori); s-au studiat modificările produse de aceste virusuri în culturi de celule embrionare umane (I.Aderca și M.Iancușescu); s-au studiat anticorpii anti APC în populație (A.Derevici și colaboratori), (M.Gruia și colaboratori), etc.

S-au fost evidențiate pentru prima oară în țară germeni din grupul neorickettsiilor Giroud și au fost studiați cu ajutorul microscopului electronic (D.Sărățeanu și colaboratori); s-a izbutit transmiterea acestor germeni la șobolanul de bumbac (N.Drăgănescu și D.Sărățeanu); s-au descris leziunile oculare produse de neorickettsii (G.Marinescu); s-a pus în evidență pentru prima oară în țară pneumonii psittacozice (D.Sărățeanu și colaboratori); s-au izolat numeroase tulpini de oritroză de la oameni și de la diferite specii animale (D.Sără-

- 6 -

ola aviara, jigodia, boala Newcastle, variola ovina, boala Aujeszky, encefalita vulpilor, hepatita canina, pneumonia enzootica porcina, anemia cailor, neurovroza hidropigena a pestilor, poliedria viermilor de matase.

Tovarsii,

Timput nu-mi permite o analiza amanuntita a rezultatelor obtinute in toate aceste lucrari. Din aceasta cauza, ma voi multumi sa enumar rezultatele obtinute in cele mai importante dintre domeniile atacate si las coraportorilor sa adineasca unele din aceste rezultate.

Astfel, in problema HEPATITELOR EPIDEMICE, una din cele mai importante contributii o constituie stabilirea pluralitatii hepatitelor inframicrobiene prin descrierea unei noi forme de hepatita, hepatita sclerogena si ulterior a hepatitei cu virusul NHA. In decursul cercetarilor intreprinse, au fost descoperite incluziile caracteristice bolii lui Botkin, si topografia virusului in celula hepatica (Nicolau, Portocala si colab.), s-a stabilit morfologia electronoptica a virusului sclerogen (Nicolau si colaboratori), calitatile sale hemaglutinante (Cajal si colaboratori), proprietatile virusului sclerogen (Cajal si Mateescu) diferentierea serologica a virusului sclerogen de cel Botkin (Nicolau si colaboratori), repartitia virusului sclerogen in organismul uman (Cajal si colaboratori), durata eliminarii virusurilor hepatitice din organismul uman si existenta purtatorilor de virus (Cajal si colaboratori); s-a descris fenomenul de "zona" si factorii nespecifici ce intervin in reactia de hemaglutinare si hemaglutinoinhibare;

s-a izbutit izolarea si intretinerea in pasagii a virusului sclerogen si a virusului Botkin in oul embrionat (Nicolau si colaboratori); s-au facut studii amanuntite morfopatologice stabilindu-se caracterul general al virozei (S.Nicolau si colaboratori); s-au studiat diferite aspecte biochimice ale hepatitelor epidemice (R.Portocala si V.Boeru); s-a dozat activitatea aldolazei serice si s-a stabilit valoarea ei diagnostică chiar si in formele inaparente (Cajal si colaboratori, O.Mitroiu si colaboratori); s-a facut un studiu critic comparativ al diferitelor reactii de diagnostic (N.Cajal si colaboratori); s-a

- 7 -

stabilit aldolaza hepatică și cea musculară (P.Athanasu și N.Cajal); s-a studiat valoarea diagnostică a reacției A.V.B. și reacția de aglutinare a hematiilor Rhesus în această viroză (G.Balmuş și O.Mitroiu); aglutinarea hematiilor de pui de găină (O.Mitroiu); s-au făcut interesante studii epidemiologice (S.Nicolau și colaboratori), (G.Marinescu și colaboratori); (N.M.Constantinescu și colaboratori), (N.Cajal și colaboratori).

S-a demonstrat variabilitatea spontană în condiții naturale a virusurilor hepatitice și s-a interpretat pluralitatea hepatitei epidemice în lumina acestei variabilități (S.Nicolau și N.Cajal); s-au studiat relațiile dintre hepatita canină și cea umană (C.Surdan și colaboratori), etc.

Cea mai mare parte a rezultatelor lucrărilor românești în domeniul hepatitelor epidemice, au fost sintetizate în două monografii publicate în Editura Academiei R.P.R. Numeroase lucrări în acest domeniu au fost publicate în periodice din țară și străinătate.

Pentru rezultatele noastre obținute în domeniul hepatitelor epidemice inframicrobiene, s-a atribuit, în 1953, premiul de Stat cl.I-a a R.P.R.; iar pentru lucrările din domeniul biochimiei hepatitelor epidemice, dr. R.Portocala a primit în 1957 premiul "V.Babes" al Academiei R.P.R.

Recent, la Congresul internațional de patologie infecțioasă de la Milano, am avut satisfacția de a constata că concepția noastră asupra hepatitei epidemice, privind pluralitatea virusului și variabilitatea lui în condiții naturale a fost acceptată de toți specialiștii ce se preocupă de acest domeniu, iar la Conferința interregională privind hepatitele epidemice, organizată anul acesta la Sinaia de către institutul nostru în colaborare cu Societatea științelor medicale a R.P.R. și filiala S.S.M. Ploiești, specialiștii români, chiar și acei care altădată ezitau, au aderat din plin la această concepție.

În domeniul gripei și alțor viroze ale aparatului respirator, s-au studiat diferitele tulpini de virusuri gripale izolate în R.P.R. din 1953 și până astăzi (A.Derevici și colaboratori), s-a cercetat dinamica anticorpilor hemaglutinoinhibi-

- 4 -

specialitate, centru de învățămînt studențesc și de specializare, a trebuit să răspundă la toate chemările forurilor tutelare, aceasta a obligat ca cercetătorii noștri să lucreze în cele mai variate probleme, să acopere toate cererile. Iată de ce numărul problemelor și temelor urmărite pînă în prezent a fost relativ mare.

Intr-adevăr, în primii săi zece ani de existență, Institutul de inframicrobiologie a făcut cadre, învățămînt, cercetare științifică de fundamentare; cercetare menită să îmbogățească știința patriei și să ajute ca această știință să fie prețuită și peste hotare. A legat știința de practică ajutînd în teren la lupta împotriva virozelor, în tendința de a contribui la îmbunătățirea sănătății poporului; a difuzat în mase noțiuni utile de virusologie, prin conferințe, scrieri, broșuri, articole la ziare.

Cercetarea științifică de fundamentare, această rezervă a tennicii viitorului - cum o numea Lenin - a fost și este pasiunea noastră, a tuturor celor din Institut. Nu am despărțit-o însă, niciodată, de realizări practice. Și dacă noi am publicat rezultate de cercetare în probleme de noi inițiate, (ultrafiltrare, megamononucleoză, sincrnofilaxie, septinevrită, neuroviroză hidropigenă, imunitate tisulară, paraimunitate, biofizică, onciliză virală, vaccinuri virotice metalizate, pluralitate și variabilitate a virusului hepatitic, etc) ori în probleme pe care le studiam de vreme îndelungată (inclusii celulare, histopatologie inframicrobiană, vaccină, turbare, poliomielită, herpes, variabilitate inframicrobiană, etc) sau de mai puțină vreme (etiologia virotică a cancerului, Cocksackie, psittacoză, APC, ECHO, interferoni, culturi celulare in vitro, electroforeză, cromatografie, microscopie electronică, atomi marcați, pavlovism în virusologie, citochimie, biochimie și biosinteză virală, iradiatii ionizante, etc), nu este mai puțin adevărat că, plasînd munca noastră în realitățile medicinei din patrie, am fost constant preocupați de legătura științei de practică, așa cum ne-au cerut-o forurile noastre dirigitoare.

Reamintesc numai vaccinurile studiate, împotriva a 14

- 5 -

viroze umane sau animale: variola, pesta porcină, pesta aviară, encefalita vulpii, diftero-variola aviară, neuroviroză hidropigenă, gripa, psittacoza, turbarea, oreionul, boala Aujeszky, meningita limfocitară, febra aftoasă, encefalita de căpușe; în studiu alte două: vaccinul APC și cel antirugeolos. Dintre toate acestea, unele sînt întrebuintate pe scară largă în populație sau pentru imunizarea animalelor și păsărilor.

Reamintesc de asemenea studiul a numeroase reacții de diagnostic din viroze, unele originale. Instrucțiunile făcute pe teren, în centre din țară, pentru ca un număr cît mai mare de medici să le poată aplica, a fost o preocupare a noastră. Sute și sute de zile de lucru au fost date de cercetătorii noștri, la cererea Ministerului Sănătății și Provederilor Sociale pentru a veni în ajutorul epidemiologilor. Cele două baze ale Institutului nostru, la Spitalul Colentina și la Spitalul de boli contagioase Nr.2, au făcut reacții de diagnostic și numeroase izolări de virusuri de la bolnavi.

Izolările și identificările de virusuri în clinici sau pe teren, ne-au permis să evidențiem pentru prima dată în țara noastră germele etiologic al anumitor viroze umane sau animale: ECHO, APC, encefalita de căpușe, pneumonia virotică, encefalita vulpii, avortul epizootic, pneumonia vișeiilor, ornitoza, meningita recurentială, diverse neorickettsioze umane sau animale, etc.

Lucrările științifice publicate de cercetătorii Institutului nostru în cei 10 ani de la înființare, lucrări al căror număr este de circa 600, se ocupă de virusologia generală, iar din virusologia specială de circa 24 de viroze umane și de 14 viroze ale animalelor sau insectelor. Iată aceste viroze: herpes, vaccina, turbare, sueta miliară, hepatitele epidemice, meningita limfocitară, rușea, rubeola, poliomielită, gripa, encefalita, pneumonia atipică, parapoliomielită MM, Cocksackie, oreion, mononucleoza infecțioasă, limfocitoza infecțioasă infantilă, pneumonia neorickettsiană, meningita virotică recurentială, ornitoza, encefalita de căpușe, virusul APC, virusul ECHO, Molusum contagiosum, pesta aviară, pesta porcină, vari-

- 2 -

îmbogăți inframicrobiologia, de a ajuta forurile noastre sanitare în lupta lor împotriva bolilor infecțioase dintre care virozele formează marea majoritate.

Dintre cercetătorii primei echipe inframicrobiologice care au lucrat acum mai bine de 10 ani în localul Institutului de Igienă, institutul nostru numără azi 12 "veterani": Derevici, Portocală, Cajal, Balmuş, Sărăţeanu, Mitroiu, Aderca, Gruia, Cepleanu, Lissievici, Athanasie, Marinescu. În jurul acestora s-au adunat între timp alți cercetători, iar azi cadrele științifice ale institutului numără circa 40 de inframicrobiologi. Alți peste 25 de colegi, cercetători în inframicrobiologie, au fost pierduți pe drum.

Avem încă între noi, venite în primele timpuri, perla ajutoarelor noastre Reghina Căpraru și Ana Răducanu.

Au plecat din institut, Al. Ionescu, Polixenia, brava noastră bătrinică Paraschiva, harnicul Ion Săndulescu și alții.

Ne fâlim cu munca veteranilor noștri și a tovarășilor de muncă prezenți azi în cadrele institutului, Nastac, Drăgănescu, Geta D. Nălescu, Iancușescu, Petrescu, Mirza, Vera Boeru, Copelovici, Samuel, Tomescu, Surdan, Suhaci și ceilalți.

Sintem bucușori de colaborarea prețioasă a tovarășilor din alte unități sau din alte orașe: dr. N. Constantinescu, dr. Biberi-Moroianu, prof. Bușilă, prof. Ivan, conf. Costăchel, prof. C. Nicolau, dr. I. Berlogea, conf. Duca, dr. Tărechilă, prof. Brauner, prof. E. Soru, dr. Sataari, prof. Drăgănescu, gral. dr. Zamfir, dr. V. Boeru, dr. N. Hun, dr. M. Botez, etc. etc.

Mulțumim personalului ajutător și administrativ în frunte cu tov. Nișulescu pentru sprijinul ce ne dă în munca noastră.

Avem bune sentimente tovarășești și colegiale față de prietenii noștri chinezi, aspiianți sau candidați în științe,

- 3 -

Hung Tao, Wuan Ti Lian, Liu Ciung Pai, Cen Tin Huai, pentru tovarășul virusolog vietnamez Pham Song care face actualmente un instructaj în Institutul nostru, pentru toți tinerii colegi din U.R.S.S., R.P. Chineză, R.P. Polonă, R.P. Cehoslovacă, R.P. Ungară, R.P. Bulgaria, R.D. Germană, care au făcut stagii printre noi.

Mărturisim prețuirea deosebită ce dăm colegilor de peste hotare care au venit la noi pentru schimb de experiență, și gratitudinea ce păstrăm pentru maeștrii care ne-au vizitat și cu care ne-am sfătuit, ne-am împărtășit păreri, ideile de lucru în probleme importante științifice. Avem o "Carte de aur" în care vizitatorii aceștia și-au înscris păreri, aprecieri și urări de bine pentru Institutul nostru. Înalta prețuire ce ni s-a acordat în rândurile lăuate de acești vizitatori, ne-a încurajat și ne-a stimulat la muncă.

Gratitudine multă avem pentru știința sovietică care ne-a dat îndreptar pentru organizarea muncii de cercetare științifică, pentru orientarea ei; tot de la știința sovietică am luat modelul omului de știință nou, a cercetătorului care, azi la noi în țară, atașat clasei muncitoare, construiește socialismul, și își pune toată strădania și rezultatele ei, în slujba poporului.

Toată recunoștința noastră însă, odată cu cele mai fierbinți mulțumiri proferate din adîncul inimii, le aducem Partidului Muncitoresc Român și Guvernului, care înțelegînd din plin importanța inframicrobiologiei, încă de acum 10 ani, au decis crearea și dotarea institutului în care ne găsim; care au hotărît dezvoltarea acestui institut și construirea noului institut de inframicrobiologie, ce va fi terminat în anul viitor; care ne-au dat și ne dau posibilități uriașe de cercetare rodnică; care ne înfrumusețează munca și viața noastră de exploratori în necunoscutul inframicrobian - muncă atât de frumoasă și prin ea însăși; care ne cinstește în mod deosebit prin sarcinile date nouă inframicrobiologilor, odată cu prima problemă medicală enunțată în directivele date de Congresul al III-lea al P.M.R. problema virozelor

Institutul nostru, unica unitate mare de inframicrobiologie din țară, a trebuit permanent să fie for metodologic în

- 1 -

Anul	Numărul lucrărilor pu- blicate	Numărul cercetă- torilor	Cărți apăru- te
1949	17	10	-
1950	43	17	3
1951	38	29	-
1952	28	32	-
1953	25	30	-
1954	21	30	3
1955	38	36	2
1956	55	33	1
1957	67	33	1
1958	89	40	3
1959	93	38	2
Total	514		14

PREMIU: 1953 Premiul de Stat cl. I-a.

Acad. St. S. Nicolau

1954 Premiul de Stat cl. III-a:

Dr. I. Winohradnyk

Dr. I. Sukaci

1957 Premiul V. Babeș al Academiei R.P.R.

Dr. I. Portocală.

INTRODUCERE

Vorbirea Academicianului St. S. Nicolau, directorul
Institutului de Inframicrobiologie cu prilejul îm-
plinirii a 10 ani de activitate a născutului
institut

Dragi tovarăși,
Sărbătorim astăzi 10 ani de muncă rodnică a Institu-
tului de inframicrobiologie al Academiei R.P.R., realiza-
rea regimului democrat popular, exemplu măreț de sprijinul
acordat de noua orînduire științei din patria noastră, unul
dintre primele institute de profil similar din lume.

Prima deceniu de muncă al Institutului de inframi-
crobiologie s-a încheiat: pășim în cel de al doilea, dorind
din plin, viață lungă și muncă spornică institutului și
muncitorilor din sinul lui.

Expunerea ce am cinstea să fac astăzi în fața dvs.,
mă umple de emoție, mai multă emoție-chiar decît aceea ce
am resimțit cu 10 ani în urmă, cînd conducerea de Partid
și Stat m-a încredințat conducerea și cînd s-a făcut inau-
gurarea Institutului nostru.

În acel moment știam că am sarcina de a face o școa-
lă de buni specialiști. Astăzi am bucuria să expun reali-
zările acestei școli, a elevilor și colaboratorilor pe
care am reușit să-i formez în spiritul cerut: cadre bine
pregătite, conștiințioase, dornice de a contribui la ridi-
carea prestigiului științei românești, de a dezvolta și

Variole animale	413-422	336
Boala Eubarth	423-430	345
Index bibliografic		353
IX. Neorickettsioze și pararickettsioze 431-454		362
Index bibliografic		374
X. V a r i a	455-514	377
Index bibliografic		413
 <u>Partea II-a</u>		
Monografii, conferințe, rapoarte, articole ...		420
Index alfabetic		450

INSTITUTUL DE INFRAMICROBIOLOGIE

AL

ACADEMIEI R.P.R.

Secția I-a	Morfologia inframicrobiană	Acad. St. S. Nicolau
		Dr. Sărățeanu D.
Secția II-a	Imunologie și biochimie inframicrobiană	Dr. R. Portocală
Secția III-a	Profilaxia virozelor respiratorii	Dr. A. Derevici
Secția IV-a	Biologia inframicrobiană	Dr. N. Cajal

Laboratoare de izolare și diagnostic

Spitalul Colentina	Dr. M. Gruia
Spitalul Nr. 2 contagioși	Dr. O. Mitroiu

TABLA DE MATERII

	<u>Nr.</u>	<u>Pag.</u>
INTRODUCERE		1
<u>Partea I-a</u>		
I. Inframicrobiologie generală 1- 42		25
Index bibliografic		51
II. Virusuri și tumori 43- 56		56
Index bibliografic		63
III. Dermatoviroze 57- 64		65
Index bibliografic		71
IV. Hepatoviroze 65-130		72
Index bibliografic		116
V. Enteroviroze 131-156		124
Poliomielita 131-147		124
Coxsackie 148-156		135
Index bibliografic		142
VI. Neuroviroze 157-245		146
Herpes 157-175		146
Turbare 176-225		157
Meningite limfocitare 226-236		185
Encefalite 237-242		191
Encefalomiocardita 243-245		195
Index bibliografic		198
VII. Viroze respiratorii 246-362		209
Gripa 246-355		209
Pneumonii virotice 356-362		276
Index bibliografic		281
VIII. Viroze animale 363-430		296
Boala Aujeszky 363-367		296
Boala lui Carré 368-369		300
Neuroviroza hidropigenă a peștilor 370-380		301
Pesta porcină 381-395		309
Pesta și pseudopesta aviară 396-412		322

LUORARILE
INSTITUTULUI DE INFRAMICROBIOLOGIE
AL ACADEMIEI R.P.R.
1949 - 1959

Rezumat

Sanitized Copy Approved for Release 2011/02/03 : CIA-RDP82-00038R001500050001-1

LUCRĂRILE

1949 - 1959

Sanitized Copy Approved for Release 2011/02/03 : CIA-RDP82-00038R001500050001-1

studii și cercetări de

ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMÎNE
INSTITUTUL DE INFRAMICROBIOLOGIE

STUDII SI CERCETĂRI
DE
inframicrobiologie

1

ANUL XII
1961

COMITETUL DE REDACȚIE

ACADEMICIAN ȘT.S. NICOLAU, *redactor responsabil*;
N. CAJAL, *redactor responsabil-adjunct*; I. NICOLAU, membru
correspondent al Academiei R.P.R.; I. ARDELEANU, membru
correspondent al Academiei R.P.R.; STATE DRĂGĂNESCU;
V. TOMESCU; D. SĂRĂȚEANU; ELISABETA NASTAG,
secretar științific de redacție.

STUDII ȘI CERCETĂRI DE INFRAMICROBIOLOGIE
APARE DE 4 ORI PE AN

Redacția: BUCUREȘTI, str. Dumbrava Roșie nr. 23.
Tel. 11.47.22; 11.47.45.

ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMÎNE
INSTITUTUL DE INFRAMICROBIOLOGIE

STUDII ȘI CERCETĂRI
DE
INFRAMICROBIOLOGIE

Tomul XII, nr. 1

1961

S U M A R

	Pag.
ȘT. S. NICOLAU, N. DRĂGĂNESCU și CIEN TIN HUAL, Cercetări experimentale asupra eficacității vaccinului antiencefalic (encefalita de căpușă) preparat cu ajutorul ionilor de argint	9
W. BRUCKER, Date noi asupra genezei tumorilor plantelor	19
N. CAJAL, O. BURDUCEA, S. MATEESCU, G. MARINESCU, M. CEPLEANU și Y. COPELOVICI, Evoluția unor virusuri experimentale (gripă, poliomieltă, Coxsackie, turbare, herpes) sub acțiunea radiofosforului (P^{32}) și a radioiodului (I^{131})	29
C. SURDAN, G. POPESCU-DĂNESCU, GH. ȘORODOC și C. BABA, Cercetări experimentale asupra relației dintre virusul hepatitei epidemice umane și virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth)	39
C. SURDAN și GH. ȘORODOC, Cercetări experimentale privind imunizarea activă contra pneumoniei enzootice inframicrobiene a porcelor	53
A. DEREVICH și M. ISTRATI, Cercetări comparative în diagnosticul adenoviruselor prin reacția de fixare a complementului și a precipitării în gel de agar	63
R. PORTOCALĂ, V. BOERU și I. SAMUEL, Reproducerea virusului gripal cu ajutorul acidului ribonucleic virotic. IV. Cercetarea ribonucleazei în ouăle embrionate de diferite vârste	71
R. PORTOCALĂ și M. ANDREESCU, Reproducerea virusului gripal cu ajutorul acidului ribonucleic virotic. V. Influența calității fenolului asupra activității acidului ribonucleic	77
D. SĂRĂȚEANU, TAO HUNG, ST. DUMITRESCU și N.I. IONESCU, Studiul comportării și modificărilor morfopatologice produse de tulpinile ornitice pe membrana corionantoidiană a embrionului de găină în dezvoltare	83
D. SĂRĂȚEANU, C. SURDAN, GH. ȘORODOC și B. FUHRER-ANAG-NOSTE, Izolarea unui inframicrob dintr-un focar de avort enzootic ovin	95
C. MUȘETEANU, VALENTINA MUȘETEANU, N. PARASCHIVESCU și D. VIȘINEȘCU, Asupra unei boli eruptive datorite unui virus mare	105

	Pag.
G. DANIELESCU, V. BOERU, I. ADERCA și M. IANCONESCU, Modificările metabolismului glucidic în membranele corioalantoide <i>in vitro</i> , sub influența interferonului	109
BIANCA ILIE și AURORA DUMITRIU, Modificarea curbelor polarografice ale singelui de șobolan cu carcinom T 8 Guérin după inocularea virusului vaccinal	117
PIERRETTE ATHANASIU, M. ANDRESCU și M. IALOMITEANU, Studiul serotoninei în hepatita epidemică	129
O. BURDUCEA, M. CEPLEANU și R. CĂPRARU, Evoluția anticorpilor HAI la șobolanii albi imunizați antigripal, sub acțiunea radiațiilor emise de ^{131}I și ^{32}P	137
M. V. BABEȘ, 70 de ani de la descoperirea bazelor seroterapiei (1889—1959)	143
REFERATE GENERALE	151
VIATA ȘTIINȚIFICĂ	167
RECENZII	173

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMINE

АКАДЕМИЯ РУМЫНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ИНФРАМИКРОБИОЛОГИИТРУДЫ И ИССЛЕДОВАНИЯ
ПО
ИНФРАМИКРОБИОЛОГИИ

Том XII, № 1

1961

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Ш. С. НИКОЛАУ, Н. ДРЭГЭНЕСКУ и ЧИЕН ТЫН ХУАЙ, Экспериментальные исследования эффективности антиэнцефалической вакцины (против клещевого энцефалита), приготовленной с помощью ионов серебра	9
В. БРУКЕР, Новые данные о происхождении опухолей у растений	19
Н. НАЖАЛ, О. БУРДУЧА, С. МАТЕЕСКУ, Г. МАРИНЕСКУ, М. ЧЕП-ЛАНУ и И. КОПЕЛЮИЧ, Динамика некоторых экспериментальных вирусных заболеваний (грипп, полиомелит, Коксаки, бешенство, герпес) под воздействием радиоактивного фосфора (^{32}P) и радиоактивного йода (^{131}I)	29
К. СУРДАН, Г. ПОИЕСКУ-ДОНЕСКУ, Г. ШОРОДОК и Н. БАБА, Экспериментальное изучение соотношения между вирусом энцефалитического гепатита человека и вирусом контактного гепатита собаки (Рубар)	39
К. СУРДАН и Г. ШОРОДОК, Экспериментальные исследования в области активной иммунизации против вирусной энзоотической пневмонии свиней	53
А. ДЕРЕВИЧ и М. ИСТРАТИ, Сравнительные исследования в области диагностики аденовирусных заболеваний при помощи пробы свивания компонента и осаждения в агар-агаровом геле	63
Р. ПОРТОКАЛЭ, В. БОЕРУ и И. САМУЕЛ, Воспроизведение гриппозного вируса при помощи вирусной рибонуклеиновой кислоты. IV. Исследование рибонуклеазы в развивающихся куриных зародках различного возраста	71
Р. ПОРТОКАЛЭ и М. АНДРЕСКУ, Воспроизведение гриппозного вируса при помощи вирусной рибонуклеиновой кислоты. V. Влияние качества фенола на деятельность рибонуклеиновой кислоты	77
Д. СЭРЭЦАНУ, ТАО ХУНГ, Ш. ДУМИТРЕСКУ и Н. И. ИОНЕСКУ, К изучению состояния серпигинозного питыма и вызванных им морфологических изменений на хориоэпителиальной мембране развивающегося куриного зародка	83
Д. СЭРЭЦАНУ, К. СУРДАН, Г. ШОРОДОК и Б. ФЮРЕР-АНАГНОСТЕ, Выделение вирусного агента из очага овечьего энзоотического аборта	95
Н. МУШЕЦАНУ, ВАЛЕНТИНА МУШЕЦАНУ, Н. ПАРАСКИВЕСКУ и Д. ВИШНЕСКУ, Об одном высыпном заболевании, вызванном крупным вирусом	105

	Стр.
Ж. ДАНИЕЛЕСКУ, В. БОЕРУ, И. АДЕРКА и М. ЯНКОНЕСКУ, Изменения углеводного обмена в хориоаллантоисной оболочке (in vitro) под воздействием интерферона	109
БЛАНКА ИЛИЕ и АУРОРА ДУМИТРИУ, Изменение полиграфических кривых крови крыс, носителей карциномы Т8 Герена, при инокуляции вакцинального вируса	117
ПЬЕРЕТТ АТАНАСИУ, М. АНДРЕЕСКУ и М. ЯЛОМИЦАНУ, Изучение серотонина при воспалительном гепатите	129
О. БУРДУЧА, М. ЧЕПЛЯНУ и Р. КОПРАРУ, Динамика антител HAI у белых крыс, иммунизированных против гриппа под воздействием излучения ^{131}I и ^{132}I	137
М. В. БАБЕШ, 70-летие заложению основ серотерапии (1889—1959)	143
ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ	151
НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ	167
РЕЦЕНЗИИ	173

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ РУМЫНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

ACADÉMIE DE LA RÉPUBLIQUE POPULAIRE ROUMAINE
INSTITUT D'INFRAMICROBIOLOGIEÉTUDES ET RECHERCHES
D'INFRAMICROBIOLOGIE

Tome XII, n° 1

1961

SOMMAIRE

	Page
ȘT. S. NICOLAU, N. DRĂGĂNESCU et TCHEN TIN HOUI, Recherches expérimentales sur l'efficacité du vaccin anticephalitique (encephalite à tiques) préparé à l'aide des ions d'argent	9
W. BRUCKER, Nouvelles données sur la genèse des tumeurs des plantes	19
N. CAJAL, O. BURDUCEA, S. MATEESCU, G. MARINESCU, M. CEPLEANU et Y. COPELOVICI, Évolution de certaines maladies à virus expérimentales (grippe, poliomyélite, Coxsackie, rage, herpès) sous l'action du radio-phosphore (P^{32}) et du radio-iodé (I^{131})	29
C. SURDAN, G. POPESCU-DĂNESCU, GH. ȘORODOC et C. BABA, Recherches expérimentales sur le rapport entre le virus de l'hépatite épidémique humaine et celui de l'hépatite contagieuse canine (Rubarth)	39
C. SURDAN et GH. ȘORODOC, Recherches expérimentales sur l'immunisation active contre la pneumonie enzootique à virus des porcs	53
A. DEREVICI et M. ISTRATI, Recherches comparatives sur le diagnostic des maladies à adénovirus par la réaction de fixation du complément et par la précipitation en gel d'agar	63
R. PORTOCALĂ, V. BOERU et L. SAMUEL, La reproduction du virus grippal à l'aide de l'acide ribonucléique viral. IV. Dosage de la ribonucléase sur des embryons de poulet de divers âges	71
R. PORTOCALĂ et M. ANDREESCU, La reproduction du virus grippal à l'aide de l'acide ribonucléique viral. V. Influence de la qualité du phénol sur l'activité de l'acide ribonucléique	77
D. SĂRĂȚEANU, TAO HOUNG, ST. DUMITRESCU et N.I. IONESCU, Étude du comportement des souches ornithosiques et des modifications morpho-pathologiques qu'elles provoquent sur la membrane chorio-allantoïde de l'embryon de poulet en voie de développement	83
D. SĂRĂȚEANU, C. SURDAN, GH. ȘORODOC et B. FUHRER-ANAG-NOSTE, Agent intramicrobien isolé dans un foyer d'avortement enzootique ovin	95
C. MUȘȚEANU, VALENTINA MUȘȚEANU, N. PARASCHIVESCU et D. VIȘINESCU, À propos d'une maladie éruptive due à un grand virus	105

	Page
G. DANIELESCU, V. BOERU, I. ADERCA et M. IANCONESCU, Modifications du métabolisme des glucides dans les membranes chorio-allantoïdes <i>in vitro</i> sous l'influence de l'interféron	109
BIANCA ILIE et AURORA DUMITRIU, Modifications des courbes polarographiques du sang du rat porteur d'un carcinome T8 de Guérin après l'inoculation du virus vaccinal	117
PIERRETTE ATHANASIU, M. ANDREESCU et M. IALOMITEANU, Étude de la sérotonine dans l'hépatite épidémique	120
O. BURDUEA, M. CELEANU et R. CĂPRARU, Évolution des anticorps H.A.I. chez les rats blancs immunisés contre la grippe et soumis à l'action des radiations émises par les P^{32} et P^{32}	137
M. V. BABEȘ, À 70 ans de la découverte des fondements de la sérothérapie (1889-1959)	143
EXPOSÉS GÉNÉRAUX	151
LA VIE SCIENTIFIQUE	167
COMPTES RENDUS	173

ÉDITIONS DE L'ACADÉMIE DE LA RÉPUBLIQUE POPULAIRE ROUMAINE

CERCETĂRI EXPERIMENTALE ASUPRA EFICACITĂȚII VACCINULUI ANTIENCEFALITIC (ENCEFALITA DE CĂPUȘA) PREPARAT CU AJUTORUL IONILOR DE ARGINT

DE

ACADEMICIAN ȘT. S. NICOLAU, N. DRĂGĂNESCU ȘI CIEN TÎN HUAI

Comunicare prezentată la Institutul de infamirobiologie al Academiei R. P. R.
în ședința din 23 mai 1960

Încă din 1941, Smorodintev, Kogan și Levkovici (1) au arătat eficacitatea unui vaccin format preparat din creierul de șoarece infectat cu virusul encefalitei de primăvară-vară.

Începând din 1949, cercetători din diverse țări, acolo unde au existat focare epidemice de encefalită de acest tip, au întreprins studii numeroase în ceea ce privește prepararea unui vaccin format, eficace împotriva acestei neuroinfecții. Ulterior, s-a căutat să se perfecționeze metodele de preparare a acestui vaccin, cu scopul de a se stabili atât limita concentrației de formol, cât și durata de menținere a suspensiei virotice la temperatura laboratorului, ambele necesare procesului de inactivare a virusului.

Rezultatele obținute de diverși cercetători au arătat totuși că sub acțiunea formolului, virusul vaccin își pierde cu timpul din activitatea sa protectoare. În acest sens, Șubladze, Bicikova și Ananiev (2), preparând un ovovaccin cu o bună acțiune protectoare împotriva encefalitei de primăvară-vară, au căutat prin deformolizare, prin dializă, după o anumită perioadă de timp de la prepararea vaccinului, să oprească procesul de inactivare a formolului asupra virusului. Din rezultatele obținute de acești cercetători, s-a putut observa un fapt extrem de important, și anume că, prin deformolizarea vaccinului prin această metodă, virusul își recapătă proprietățile patogene pentru șoarecele inoculat pe cale intracerebrală.

Toate aceste fapte constatate de autori, cât și faptul observat de Nicolau, Drăgănescu, Nicolau și Ionescu (3), Nicolau, Drăgănescu, Ionescu și Andreeșcu (4), Nicolau, Drăgănescu, Nicolau, Fuhrer, Gîrd și Ionescu

(5), că sub acțiunea ionilor de metal obținuți prin disocierea azotatului de argint, suspensiile virotice sînt inactivate și transformate în vaccinuri eficiente timp îndelungat, ne-au determinat să cercetăm acțiunea acestor ioni de metal asupra virusului encefalitei de căpușă izolat la noi în țară (6) (7).

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Ca și în experiențele anterioare, din creierul de șoarece sacrificat în perioada de paralizie a bolii, s-au făcut suspensii 10% în soluție de azotat de argint 0,15% și au fost menținute la temperatura laboratorului timp de 24, 48, 72, 96 și 120 de ore, pentru a se vedea la ce interval de timp acest germen inframicrobian este inactivat. S-a ales această concentrație de azotat de argint, întrucît din experiențele anterioare am constatat că această concentrație de 0,15% este bine tolerată de animal, în toate încercările de imunizare antiinframicrobiană.

Concomitent s-au preparat și suspensii martore în apă distilată (dat fiind că soluția de azotat de argint a fost preparată în apă distilată) și menținute în aceleași condiții ca și suspensiile preparate în soluția de azotat de argint.

După 24, 48, 72, 96 și 120 de ore de la preparare (deci după formarea complexului metal-proteină virotică), s-a eliminat excesul de azotat de argint prin centrifugare ușoară, adăugîndu-se apoi un volum egal de apă distilată cu cantitatea de supernatant eliminată; s-a adăugat apoi din soluția cloruro-sodică 18‰ o cantitate egală cu volumul suspensiei inițiale, pentru a o aduce la izotonie și la o concentrație de 5%.

La suspensiile martore, preparate deci în apă distilată, s-au adăugat atîția ml din soluția cloruro-sodică 18‰ cîtă ml de suspensie virotică am avut, pentru aceleași considerente ca și mai sus.

După adăugarea soluției cloruro-sodice 18‰ au fost inoculați intracerebral cîte 3 șoareci, cu cîte 0,03 ml din fiecare suspensie diluată 1/5 în soluție cloruro-sodică izotonică, pentru a se vedea la ce interval de timp virusul este inactivat. Din soluțiile martore s-au inoculat intracerebral tot cîte 3 șoareci, după 24, 48, 72, 96 și 120 de ore de menținere la temperatura camerei, pentru a se vedea dacă în acest interval de timp temperatura laboratorului singură are vreo acțiune de inactivare asupra acestui germen inframicrobian.

Din tabelul nr. 1 se poate observa că în timp ce martorii inoculați din suspensiile virotice menținute 24, 48, 72, 96 și 120 de ore mor 100%, șoarecii inoculați din suspensiile virotice în soluție de azotat de argint supraviețuiesc 100%, dar numai cei inoculați cu suspensia menținută 96 și 120 de ore la temperatura laboratorului.

Am căutat în continuare să vedem dacă nu este posibilă reducerea perioadei de inactivare a virusului encefalitei izolate la noi în țară, sub acțiunea ionilor de argint (soluție de azotat de argint 0,15%), prin menținerea suspensiilor virotice la +37°. În acest scop, ca și în experiențele anterioare, din creierul de șoarece sacrificat în perioada de paralizie a bolii (4 zile de la inoculare) s-au preparat suspensii virotice 10% în soluție

de azotat de argint 0,15%. De data aceasta, toate suspensiile au fost menținute la temperatura de +37° timp de 8, 20, 28, 36, 44, 52 și 60 de ore. După acest interval de timp s-a eliminat excesul de ioni de argint

Tabelul nr. 1

	Număr șoareci	Cant. inoc. (ml)	Inoculări intracerebrale din suspensiile virotice preparate și menținute la temperatura laboratorului timp de:					Morți	Supraviețuitori
			24 ore	48 ore	72 ore	96 ore	120 ore		
Suspensie virotică în soluție de azotat de argint	3	0,03	↓					3	0
	3	0,03		↓				3	0
	3	0,03			↓			2	1
	3	0,03				↓		0	3
	3	0,03					↓	0	3
Suspensii martore	3	0,03	↓					3	0
	3	0,03		↓				3	0
	3	0,03			↓			3	0
	3	0,03				↓		3	0
	3	0,03					↓	3	0

din suspensiile virotice prin ușoară centrifugare și s-a adăugat depozitului o cantitate egală de apă distilată cu supernatantul eliminat. Adăucerea la izotonie și la o concentrație de 5% a fost făcută în același mod ca și în experiența precedentă. Și de data aceasta s-au făcut și suspensii martore, care au fost menținute în aceleași perioade de timp și în aceleași condiții de temperatură.

În tabelul nr. 2 sînt prezentate rezultatele inoculărilor intracerebrale la șoareci, atît din suspensiile virotice în soluție de azotat de argint, cît și rezultatele inoculărilor din suspensiile martore, menținute 8, 20, 28, 36, 44, 52 și 60 de ore la +37°.

Se poate constata deci că acest germen inframicrobian în soluție de azotat de argint 0,15% este inactivat la +37° în 44 de ore, fapt constatat de altfel și de Șubladze și colaboratori (2), în încercările lor de a reduce durata de inactivare a virusului encefalitei sub acțiunea formolului.

Experiențele preliminare făcute pe un număr redus de animale, în scopul de a vedea acțiunea protectoare a suspensiilor virotice (virusul encefalitei de primăvară-vară) preparate în soluție de azotat de argint

și menținute respectiv 120 de ore la temperatura laboratorului și 44 de ore la +37°, ne-au arătat că scurtarea timpului de menținere a germenului inframicrobian sub acțiunea ionului de argint este mai eficientă în prepararea unui vaccin experimental în această formă de encefalită.

Tabelul nr. 2

Număr șoareci	Cantit. inoc. (ml)	Inoculări intracerebrale din suspensii virotice preparate și menținute la +37° timp de :								Morți	Supra- vieșul- tori
		8 ore	20 ore	28 ore	36 ore	44 ore	52 ore	60 ore			
Suspensii virotice în soluții de azotat de argint	3	0,03	↓							3	0
	3	0,03		↓						3	0
	3	0,03			↓					2	1
	3	0,03				↓				1	2
	3	0,03					↓			0	3
	3	0,03						↓		0	3
Suspensii martore	3	0,03	↓							3	0
	3	0,03		↓						3	0
	3	0,03			↓					3	0
	3	0,03				↓				3	0
	3	0,03					↓			3	0
	3	0,03						↓		3	0

În acest sens a fost preparată, din creierul de șoarece sacrificat în perioada de paraliză a bolii, o nouă suspensie virotică în soluție de azotat de argint 0,15 % și menținută 44 de ore la temperatura de +37°.

După corectarea inocuității pe șoarece (culea cerebrală) a acestei suspensii virotice, au fost efectuate, pe șoareci în greutate de 14-15 g, un număr de 3 vaccinări la intervale de 3 zile, cu câte 0,25 ml din suspensia virotică diluată 1/5 în soluție cloruro-sodică izotonică.

La 10 zile de la ultima vaccinare, animalele au fost împărțite în loturi și inoculate de probă intracerebral cu câte 0,03 ml din suspensia proaspătă de virus (tulpina omologă).

Concomitent cu inoculările de probă intracerebrale, s-a făcut de fiecare dată titrarea virusului, iar calculele LD₅₀ au fost stabilite după metoda Reed și Muench.

Am cercetat așadar acțiunea imunizantă a acestei suspensii virotice la 5, 12, 34, 108 și 120 de zile de la preparare. Rezultatele experimentale sînt consemnate în tabelele nr. 3-7.

Tabelul nr. 3

Număr șoareci	Diluția	Morți	Suprav.	Total cumulativ		Decese (%)	Cant. inoc. (ml)	LD ₅₀
				Morți	Suprav.			
15	10 ⁻⁵	12	3	21	3	88	0,03	42,1
15	10 ^{-5,48}	9	6	9	9	50	0,03	14
15	10 ^{-5,7}	0	15	0	24	0	0,03	8,4
15	10 ⁻⁶	0	15	0	39	0	0,03	4,2
15	10 ⁻⁷	0	15	0	54	0	0,03	sub 1 LD ₅₀

LD₅₀ = 1/4 216 000 (10^{-6,62}).

Tabelul nr. 4

Număr șoareci	Diluția	Morți	Suprav.	Total cumulativ		Decese (%)	Cant. inoc. (ml)	LD ₅₀
				Morți	Suprav.			
5	10 ^{-4,78}	5	0	18	0	100	0,03	113,5
5	10 ⁻⁵	5	0	13	0	100	0,03	68,1
5	10 ^{-5,18}	4	1	8	1	88	0,03	45,4
5	10 ^{-5,48}	3	2	4	3	57	0,03	22,7
5	10 ^{-5,78}	1	4	1	7	12	0,03	11,3

LD₅₀ = 1/6 813 000 (10^{-6,88}).

Tabelul nr. 5

Număr șoareci	Diluția	Morți	Suprav.	Total cumulativ		Decese (%)	Cant. inoc. (ml)	LD ₅₀
				Morți	Suprav.			
6	10 ⁻³	6	0	20	0	100	0,03	3162,2
6	10 ⁻⁴	6	0	14	0	100	0,03	316,2
6	10 ⁻⁵	6	0	8	0	100	0,03	31,6
6	10 ^{-5,7}	2	4	2	4	33	0,03	5,3
6	10 ⁻⁶	0	6	0	10	0	0,03	5,1

LD₅₀ = 1/3 162 286 (10^{-6,5}).

Tabelul nr. 6

Număr șoareci	Diluția	Morți	Suprav.	Total cumulativ		Decese (%)	Cant. inoc. (ml)	LD ₅₀
				Morți	Suprav.			
10	10 ^{-5,7}	5	5	6	5	50	0,03	6,3
10	10 ⁻⁶	1	9	1	14	6	0,03	5,1

LD₅₀ = 1/3 162 286 (10^{-6,5}).

Tabelul nr. 7

Rezultatele inoculărilor de probă intracerebrale la șoareci vaccinați cu suspensia preparată cu 120 de zile înainte

Număr șoareci	Diluția	Morți	Suprav.	Total cumulativ		Decese (%)	Cant. inoc. (ml)	LD ₅₀
				Morți	Suprav.			
5	10 ^{-5,48}	4	1	8	1	88	0,03	14
5	10 ^{-5,7}	3	2	4	3	57	0,03	8,4
5	10 ⁻⁶	1	4	1	7	12	0,03	4,2
5	10 ⁻⁷	0	5	0	12	0	0,03	sub 1 LD ₅₀

$$LD_{50} = 1/4 \text{ 216 000 } (10^{-6,85})$$

Din datele obținute rezultă că ionii de argint inactivează virusul encefalitei de căpușă și-l transformă într-un vaccin eficient, care conferă la șoarece o rezistență netă față de inocularea de probă pe calea cea mai severă, calea intracerebrală.

După 120 de zile de la preparare, suspensia vaccinată își păstrează încă activitatea sa imunogenă pe șoarece. Astfel, din tabelul nr. 7 se poate constata că din lotul de animale imunizate și inoculate de probă intracerebral, au supraviețuit la 14 LD₅₀ 1 din 5, la 8 LD₅₀ 2 din 5, iar la 4 LD₅₀ 4 șoareci din 5.

Pentru a verifica dacă acest vaccin metalizat, preparat cu ajutorul ionilor de argint, are o acțiune protectoare mai bună decât vaccinul formolat, am preparat de data aceasta și o suspensie virotică 5% formolată 0,5% din același produs infectant. Această suspensie a fost preparată după metoda folosită de Șubladze și colaboratori (2) în obținerea unui ovovaccin împotriva acestei encefalite.

După preparare, suspensia virotică a fost menținută 5 zile la temperatura laboratorului, agitându-se la diverse intervale de timp, iar apoi a fost păstrată la +4°, testându-se la 2 zile inocuitatea sa pe șoarece.

La 17 zile de menținere la temperatura de +4°, suspensia astfel preparată s-a dovedit apatogenă pe cale intracerebrală la șoarece.

Din suspensia astfel preparată au fost imunizați 40 de șoareci, folosind aceeași schemă ca și la vaccinul „argintat”, adică s-au făcut 3 vaccinații la interval de cîte 3 zile, cu cîte 0,25 ml din suspensia virotică diluată 1/5 în soluție cloruro-sodică izotonică.

Tabelul nr. 8

Rezultatele inoculărilor de probă intracerebrale la șoareci vaccinați cu suspensia formolată și menținută 5 zile la temperatura laboratorului și 17 zile la temperatura de +4°

Număr șoareci	Diluția	Morți	Suprav.	Total cumulativ		Decese (%)	Cant. inoc. (ml)	LD ₅₀
				Morți	Suprav.			
10	10 ⁻⁵	8	2	16	2	89	0,03	6,8
10	10 ^{-5,48}	4	6	8	8	50	0,03	2,2
10	10 ^{-5,7}	3	7	4	15	21	0,03	1,3
10	10 ⁻⁶	1	9	1	24	4	0,03	sub 1 LD ₅₀

$$LD_{50} = 1/6 \text{ 819 000 } (10^{-6,88})$$

Rezultatele inoculărilor de probă intracerebrale făcute la 10 zile de la ultima vaccinare arată că vaccinul formolat are o acțiune protectoare pe șoarece mai slabă decât vaccinul preparat cu ajutorul ionilor de argint.

Din tabelul nr. 8 se poate constata că din lotul de șoareci inoculați de probă intracerebral cu 6,8 LD₅₀ au murit 8 din 10; la lotul de 10 animale inoculate intracerebral cu 2,2 LD₅₀ au murit 4 din 10, iar la lotul inoculat cu 1,3 LD₅₀, 3 au prezentat fenomene encefalitice cu sfârșit letal.

DISCUȚII ASUPRA REZULTATELOR

Din datele noastre experimentale, atît asupra modului de preparare a vaccinului antiencefalic (encefalita de căpușă) folosind ionii de argint, cît și asupra eficacității lui în timp, am putut constata că vaccinul astfel preparat conferă la șoarece o rezistență față de inoculările de probă intracerebrale.

Rezultatele comparative obținute, după inoculările de probă intracerebrale, între acest vaccin „argintat” și un vaccin formolat 0,5%₀₀, dovedesc să sub acțiunea formolului acest germen inframicrobian, menținut 5 zile la temperatura laboratorului, iar apoi 17 zile la +4°, pînă la completa atenuare a puterii sale patogene, conferă la șoarece o rezistență mult mai slabă decât vaccinul „argintat”.

Faptul observat arată că acest germen inframicrobian izolat la noi în țară, supus acțiunii de inactivare a formolului, are o acțiune imunogenă mult mai slabă decât alte tulpini folosite în mod curent la prepararea vaccinului.

Încă din 1958—1959 am arătat că această tulpină de encefalită, folosită de noi în prepararea vaccinurilor, este identică din punct de vedere serologic cu tulpina cehoslovacă „Hy PR”. De altfel, Jandasek, Pešek și Pospisil (8), în încercările lor de a prepara un vaccin formolat contra acestei forme de encefalită, au dovedit că unele tulpini de encefalită izolate în Republica Socialistă Cehoslovacă sînt inefficiente în prepararea unui bun vaccin. S-ar putea ca, folosind în prepararea vaccinului „argintat” o altă tulpină de encefalită, cu o acțiune imunogenă mult mai bună, vaccinul să aibă un indice de protecție mult mai mare.

CONCLUZII

Suspensia virotică 5% în soluție de azotat de argint 0,15%, preparată din creierul de șoarece infectat cu virusul encefalitei de căpușă izolat la noi în țară, este inactivată și transformată într-un vaccin cu o bună acțiune protectoare după 44 de ore de menținere la +37°.

Prin scoaterea excesului de argint printr-o centrifugare ușoară după acest interval de timp, adică după formarea complexului metal-proteină virotică, suspensia își menține eficacitatea sa imunizantă timp de peste 120 de zile.

Datele comparative obținute între acest vaccin „argintat” și cel format dovedesc superioritatea metodei de preparare a vaccinului folosind soluția de azotat de argint în concentrație de 0,15%.

*Institutul de infirmierologie
al Academiei R.P.R.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
АНТИЭНЦЕФАЛИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ (ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО
ЭНЦЕФАЛИТА), ПРИГОТОВЛЕННОЙ С ПОМОЩЬЮ ИОНОВ
СЕРЕБРА

РЕЗЮМЕ

5% вирусная взвесь в растворе 0,15% азотнокислого серебра, приготовленная из головного мозга мыши, инфицированной вирусом клещевого энцефалита, изолированного в РНР, инактивировалась и превращалась таким образом в вакцину с выраженным охранительным действием через 44 часа после ее сохранения при температуре +37°.

Устранением избыточного количества серебра легким центрифугированием после указанного промежутка времени, то есть после образования вирусного протейно-металлического комплекса, взвесь сохраняла свою иммунизирующую эффективность в течение более 120 дней.

Сравнительные данные, полученные с указанной „азотносеребряной” вакциной и вакциной, подвергнутой обработке формальдегидом, доказывают преимущества методики приготовления вакцины с применением 0,15 % раствора азотнокислого серебра.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'EFFICACITÉ DU
VACCIN ANTIENTÉPHALITIQUE (ENCÉPHALITE À TIQUES)
PRÉPARÉ À L'AIDE DES IONS D'ARGENT

RÉSUMÉ

La suspension de virus à 5% en solution d'azotate d'argent à 0,15% — préparée à partir du cerveau de souris, infecté par le virus de l'encéphalite à tiques isolé dans la R.P. Roumaine — est inactivée et transformée en un vaccin doué d'une action de protection efficace, après 44 heures de conservation à +37°.

Par extraction de l'excédent d'argent à l'aide d'une légère centrifugation après cet intervalle de temps, c'est-à-dire après la formation du

complexe métal-protéine virale, la suspension conserve son efficacité immunisante plus de 120 jours.

Les données fournies par la comparaison entre ce vaccin « argenté » et le vaccin formolé prouvent la supériorité de la méthode de préparation du vaccin à l'aide d'une solution d'azotate d'argent à la concentration de 0,15%.

BIBLIOGRAFIE

1. A. A. СМОРОДИНЦЕВ, П. В. КОГАН и Е. Н. ЛЕВКОВИЧ, ЖМЭИ, 1941, 4, 3.
2. A. K. ПУГЕЛАШВ, З. Н. БИЧЕРОВА и В. А. АНАНЬЕВ, ЖМЭИ, 1958, 10, 102.
3. S. NICOLAU, N. DRĂGĂNESCU, CL. NICOLAU și I. N. IONESC, Studii și cercet. infirmierobiol., 1958, 9, 3, 315.
4. ȘT. S. NICOLAU, N. DRĂGĂNESCU, N. I. IONESC și M. ANDREESCU, Studii și cercet. infirmierobiol., 1959, 10, 2, 267.
5. ȘT. S. NICOLAU, N. DRĂGĂNESCU, CL. NICOLAU, B. FUHRER, E. GIRD a. N. I. IONESC, Acta Virologica, 1959, suppl. 3, 91.
6. ȘT. DRĂGĂNESCU, I. VOINESCU și N. I. DRĂGĂNESCU, A IV-a Ses. șt. I. M. F., București, 1948, 139.
7. N. DRĂGĂNESCU, Studii și cercet. infirmierobiol., 1959, 10, 3, 363.
8. L. JANDASEK, J. PEŠEK a L. POSPIŠIL, Scr. med. (Brno), 1954, 27, 171.

DATE NOI ASUPRA GENEZEI TUMORILOR PLANTELOR

DE

DR. HABIL. W. BRUCKER *

Comunicare prezentată la Institutul de Infanteriobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 4 iulie 1969

Sînt fericit că am venit în Republica Populară Romînă, unde am ocazia să prezint una din problemele care ne preocupă actualmente.

Oncologia experimentală a făcut mari progrese în ultimii 50 de ani; totuși, în ceea ce privește diagnosticul și terapia neoplasmelor umane, rezultatele sînt în general puțin satisfăcătoare.

Am început studiile noastre pornind de la organisme din cele mai simple — plantele — care prezintă multe avantaje pentru acest fel de lucrări: o histologie simplă, absența sistemului nervos etc.

Pornind de la cercetări simple, am emis o nouă ipoteză privind geneza tumorilor plantelor.

Aceste probleme sînt studiate în special în trei institute și anume: Institutul Pasteur din Paris — de către profesorul Manigault; de către profesorii Klein și Braun la New York și în fine, în laboratoarele noastre din Berlin — Buch.

Tumorile studiate de noi și care sînt cunoscute în literatura modernă sub numele de „*crown gall*”, apar inițial ca urmare a infectării unei leziuni produse de *Agrobacterium tumefaciens* (1) (2) (3) (4). Patru zile după infectare, bacteria poate fi omorîtă la o temperatură de 46—47°, la care planta rezistă. După 14 zile, la locul infecției se observă tumori macroscopic vizibile (5) (6). Aceste tumori sînt sterile, dezvoltarea lor este perfect autonomă și pot genera tumori secundare ce determină în general distrugerea plantei. Am putut menține timp de 5 ani, fără întrerupere,

* Mulțumesc profesorului Șt. S. Nicolau care m-a invitat să lucrez și să învăț în acest institut și tuturor celor care m-au ajutat. Îmi exprim recunoștința față de Academia R.P.R., care mi-a dat ocazia de a întreprinde această călătorie de studii.

aceste tumori sterile, în culturi de țesuturi (7) (8). Tesutul este transplantabil și heterotransplantul pe specii înrudite este posibil. În toată această perioadă, caracteristicile tumorale nu s-au modificat. Aceste tumori pot

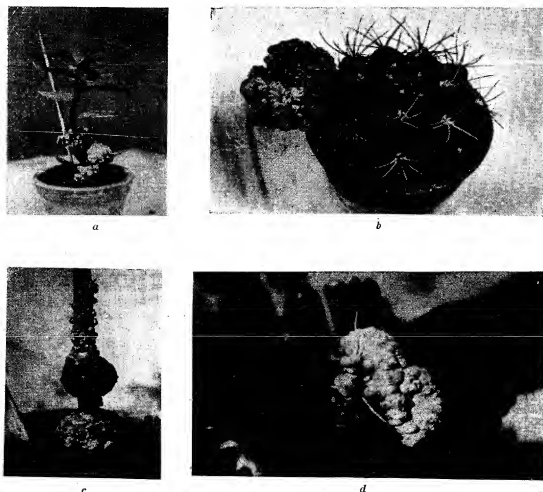


Fig. 1. — a. Tumori crown gall pe *Crassula portulaca*. b. Tumoare spontană pe o cactacee. c. Tumori primare și secundare pe *Datura stramonium*. d. Tumoarea crown gall pe foaia de *Bryophyllum daigremontii*.

produce teratoame propriu-zise, de care s-au ocupat în mod critic Künzenbach și Brucker (9). Viteza de creștere a acestor tumori, în comparație cu cea a țesuturilor normale, este de cel puțin 12 ori mai mare.

La începutul cercetărilor noastre am studiat metabolismul glucidelor. Datorită cercetărilor fundamentale ale lui Warburg (10) (11) este astăzi cunoscut faptul că ciclul acidului citric al tumorilor animale sau umane nu

furnizează toată energia necesară. Energia care lipsește este completată de producerea de acid lactic. Acest proces este cunoscut sub numele de „glicoliză”. Tumoarea plantelor nu produce acid lactic, dar constituie totuși sediul formării energiei în afara ciclului acidului citric (12). Aceste rezultate au putut fi demonstrate prin studii de inhibare analitică. Fermentii: aconitază, succino-dehidrogenază, ca și fosforilarea oxidativă, au fost blocate prin aplicarea de acid fluor-acetic, acid malonic și 2,4-dinitrofenol.

Ulterior am studiat metabolismul fosforic al tumorilor (13). Se știe că toate țesuturile în multiplicare activă utilizează o mare cantitate de fosfor. În afara acestei noțiuni generale, am reușit să demonstrăm o creștere specifică a conținutului în fosfat în fracțiunea acido-solubilă a acetatului de bariu insolubil. Această fracțiune conține în special fosfați bogăți în energie și metaboliți fundamentali pentru formarea acidului nucleic.

Există trei moduri de a realiza formarea tumorilor secundare: transport de bacterii (14), posibilitate neinteresantă din punctul nostru de vedere; șirurile de celule tumorale subepidermice, care pornesc de la tumorile primare, pot produce — la o anumită distanță de tumoarea primară — una sau mai multe tumori secundare (15); nici acest mod de formare a tumorilor nu constituie obiectul atenției noastre; al treilea mod de formare a tumorilor secundare — cel care ne interesează — este constituit de tumori secundare care nu sînt legate de tumoarea primară prin șirurile mai sus-citate, și care sînt în același timp abacteriene (16) (17).

La plante nu se produce un transport de celule. Din acest motiv, trebuie să admitem — pentru a lămurii cel de-al treilea mod de formare a tumorilor secundare — existența unui agent subcelular (18) (19).

Prezența acestui factor a fost cercetată fără rezultate timp de peste 30 de ani (20). Printr-o experimentație foarte simplă, care datează de mai mult de 4 ani — am putut demonstra existența unui agent subcelular (21). În acest scop, am tăiat capătul plantei, adică am decapitat planta, iar suprafața leziunii a fost infectată cu *Agrobacterium tumefaciens*. Totul a fost acoperit de un filtru bacterian, a cărui formă aminteste cea a unui deget de mână. O a doua plantă a fost lezată respectîndu-se sterilitatea și apoi cele două suprafețe au fost puse în contact. Dimensiunile porilor filtrului variază între 200 μ și 10 μ .

Tumorile sterile se produc atunci cînd se utilizează filtre cu o dimensiune minimă a porilor de 20 μ .

Aproape în același timp, Manigault și colaboratorii (22) (23) (24) au publicat în Analele Institutului Pasteur rezultatele

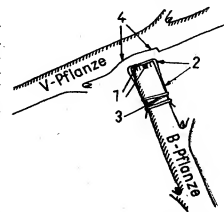


Fig. 2. — Ordinea experimentului în transmiterea aceluiași a tumorilor (după Bender și Brucker, 1958). B — Plantă = infectată cu *Agrobacterium tumefaciens*. V — Plantă — cu suprafața de lezare sterilă. 1 = suprafața de lezare infectată, 2 = filtru bacterian de membrană, 3 = legătura, 4 = suprafața de lezare sterilă.

cercetărilor lor. Ei extrag din țesuturile plantelor lezate și infectate un agent ultrafiltrabil. Conținutul extrasului a fost îmbogățit prin ultracentrifugare la 150 000 t/m. Cu ajutorul formulei lui Svedberg s-a putut determina dimensiua minimă de 30 mμ a agentului.

Tabelul nr. 1
Prezentarea a 7 serii de experiențe asupra transmiterii aceluare de tumori pe *Datura* și *Solanum*
(Bender și Brucker, 1959)

Data încercării experienței	Numărul plantelor	Specia plantelor	Tipul de filtru și mărimea medie a porilor	Plante cu tumori	
				total	steril
27.V.57	5 matorți sterili	<i>Datura innoxia</i>	Filtru de membrană mărime medie 5 : 250 mμ	0	0
27.V.57	4	<i>Datura Stramonium</i> var. <i>latula</i>	Filtru de membrană mărime medie 5 : 250 mμ	4	4
3.VII.57	14	<i>Datura innoxia</i>	Filtru de membrană mărime medie 6 : 200 mμ	14	10
4.VII.57	3	<i>Solanum lycopersi-</i> <i>cum</i>	Filtru de membrană mărime medie 6 : 200 mμ	3	3
16.VII.57	5	<i>Datura innoxia</i>	Filtru ultracelular mărime : 100—35 mμ	5	3
17.VII.57	5	<i>Datura innoxia</i>	Filtru ultracelular mărime : 35—20 mμ	5	3
18.VII.57	5	<i>Datura innoxia</i>	Filtru ultracelular fin : 20—10 mμ	5	5

Această metodă confirmă în mod elegant cercetările noastre anterioare.

Cred că este oportun să spun câteva cuvinte despre metoda utilizată de Manigault. După 48 de ore de la lezare, planta a fost infectată cu *Agrobacterium tumefaciens*. După 4 zile, se taie partea infectată, care se omogenizează și se suspendă în soluție cloruro-sodică izotonică. Particulele grosolane sînt eliminate printr-o centrifugare lentă. Suspensia este apoi filtrată steril. Această soluție conține agentul infecțios care este îmbogățit prin ultracentrifugare, așa cum am mai amintit. La 14 zile pînă la 3 săptămîni după aplicarea depozitului, apar tumori sterile, transplantabile și care pot fi cultivate în serie *in vitro*.

Tabelul nr. 2
Încercări de formare a TIP cu material din plante (Bender și Brucker, 1959)

Seria	TIP din	Plante test				
		T	H	M	D	B
1	Tomate	10 : 9	10 : 6	5 : 5	5 : 5	5 : 5
2	<i>D. latula</i>					

T = tomate; H = *H. annuus*; M = *D. innoxia*; D = *D. latula*; B = *Brassica napus*. Raporturile de la T—B reprezintă numărul plantelor infectate/numărul tumorilor dezvoltate.

Acest factor este denumit în literatură „*tumor inducing principle*” (TIP). Infectivitatea sa poate fi distrusă prin tratare cu deoxiribonuclează timp de 2—4 ore la 37°.

Tabelul nr. 3
Homo- și heterotransplante cu țesut tumoral steril (Bender și Brucker, 1959)

Tumori sterile dezvoltate pe :	Plan de implantare		Numărul locurilor de implantare	Numărul tumorilor dezvoltate
	Specie	Număr		
<i>D. innoxia</i>	<i>D. innoxia</i>	40	80	9
<i>D. latula</i>	<i>D. latula</i>	16	16	2
Tomate	Tomate	10	10	2
<i>D. latula</i>	<i>D. innoxia</i>	12	24	6
<i>D. innoxia</i>	<i>D. latula</i>	15	15	5

Deoxiribonucleaza nu distruge decât acidul nucleic liber. După părerea noastră, este îndoielnic faptul că părțile proteice ale unui virus intact ar putea fi hidrolizate în condițiile descrise mai sus, prin acțiunea proteazelor celulare proprii. TIP trebuie să fie considerat ca un acid deoxiribonucleic liber sau ca fracțiunea unui virus conținând acid deoxiribonucleic. Pînă în prezent, cercetările făcute cu ajutorul microscopului electronic nu au pus în evidență existența unui virus intact. Acesta este motivul pentru care considerăm producerea celulelor tumorale cu ajutorul acidului ribonucleic liber, ca o modificare a aparatului genetic al însăși celulei normale. În comparație cu mutația proprietăților genetice ale bacteriilor, acest proces a fost denumit „transformare” (25) (26) (27). După fixarea acidului deoxiribonucleic liber în aparatul genetic al celulei tumorale non apărute, TIP nu mai poate fi extras. Încercările de a izola un agent dintr-un *crown gall* manifest, după 4 zile de la infectare, nu au dat rezultate.

Rezultatele obținute pînă în prezent ne permit să ne reprezentăm formarea tumorilor plantelor după cum urmează :

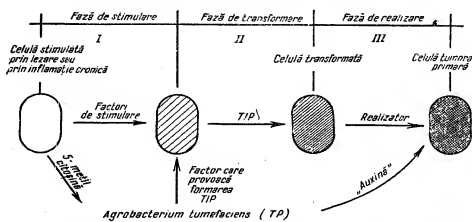


Fig. 3. — Schema formării tumorii plantelor (*crown gall*). TIP : „*tumor inducing principle*” (ADN liber); (TP) = „*transforming principle*” (ADN liber).

Se pornește de la o celulă activată, în ceea ce privește creșterea, de factori externi sau interni (de exemplu rănire sau inflamație cronică). Această fază este denumită „faza de stimulare”. Sub influența produselor metabolice ale acestor celule stimulate (28), bacteriile pot sintetiza (cu ajutorul „transforming principle” = TIP) o substanță care provoacă formarea TIP în celulele plantelor. Pentru creșterea ulterioară a acestor celule, prezența unuia sau a mai multor stimulatori este absolut necesară. În ceea ce privește tumoarea *crown gall*, sint necesari stimulatori de creștere de tipul „auxinei” (de exemplu acidul β -indolilacetic) (29). Aceasta este „faza de realizare”. Se știe că auxina este sintetizată de *Agrobacterium tumefaciens*. Și în lucrările lui Manigault și colaboratori a fost necesar adaosul de auxină după aplicarea TIP.

Klein și Thomas (28) au încercat izolarea chimică a TIP și au reușit să-l purifice până la un conținut de 10% acid deoxiribonucleic. În cercetările noastre am vrut să atingem un procent de proteine de 3. Atunci când s-a ajuns la o diminuare prea mare a conținutului în proteine, TIP a fost inactivat.

Din punct de vedere chimic, se poate obține o purificare până la 1%. Nu știm însă dacă un conținut minim de proteine este necesar sau dacă o purificare ulterioară, mai complicată a TIP, nu ar duce la o denaturare a moleculei de acid deoxiribonucleic, care ar putea să-l inactiveze.

Anul acesta, Bopp (30) a publicat câteva rezultate interesante. Se știe că tiouracilul este un antagonist al uracilului în formarea acidului ribonucleic (31), în timp ce bromuracilul este apreciat ca un antagonist al timinei în formarea acidului deoxiribonucleic (32).

Bopp a aplicat tiouracilul la plante timp de 4 zile după infecție. În unele experiențe, și timp de 21 de zile în alte experiențe. Rezultatele au arătat apariția unor tumori mici, cu creșterea înecită. O dată cu înecarea aplicațiilor de tiouracil, tumorile au început să crească rapid și au apărut alte tumori evidente. Tiouracilul este cunoscut ca un factor de inhibare a creșterii.

Rezultatele au fost complet diferite după aplicarea de bromuracil. După aplicarea în primele 4 zile a acestei substanțe nu mai apar decât câteva tumori mici. Prin oprirea tratamentului, tumorile nu cresc ca volum și nu apar niciodată alte tumori noi; dar tratamentul plantelor cu bromuracil, 4 zile după infecție, nu influențează numărul, volumul și viteza de creștere a tumorilor existente. Conchidem în urma acestor experiențe că bromuracilul împiedică formarea sau chiar activitatea TIP. Formarea TIP are loc în decurs de 4 zile (33) (34) (35) (36). Bromuracilul duce la formarea unui acid deoxiribonucleic nefiziologic, care nu este capabil să producă autoreplicarea; acest procedeu nu duce la formarea TIP.

Kornberg (37) și colaboratori s-au ocupat în ultimii ani de problema biogenezei acidului deoxiribonucleic.

În cercetări ulterioare (Cziharz și Brucker — nepublicat) am aplicat la plante chinetina. Această substanță a fost izolată din sperma heringilor sau din laptele de cocos (38) și reprezintă o treaptă intermediară a metabolismului acidului deoxiribonucleic, fiind cunoscută ca un sti-

mulator activ al creșterii. Prin aplicarea chinetinei în primele 4 zile după infecție sau timp de 5 zile înainte de infecție se obțin maximum 8% tumori, în comparație cu procentul de 100 tumori obținute prin neaplicarea chinetinei. Aceste tumori nu-și măresc volumul, creșterea lor fiind mult înecită. Tratamentul cu chinetina, 4 zile după infectare, nu influențează volumul, numărul și viteza de creștere a tumorilor. Rezultatele obținute se explică astfel: chinetina stimulează formarea nucleotidelor fiziologice și prin aceasta, formarea normală a acidului deoxiribonucleic. Marea cantitate de acizi nucleici normali determină devierea, prin competiție, a TIP din sediul său electiv de acțiune. Prin faptul că nu pătrunde în interiorul aparatului genetic al celei, TIP rămâne inactiv.

Aceste cercetări ne-au arătat că o chimioterapie a tumorilor adulte sau manifeste este foarte problematică. Citostaticele, antimitoticele ca și alți inhibitori ai multiplicării se dovedesc a fi nefiziologici și chiar nocivi organismului.

Din contra, chinetina, aplicată chiar în cantități mari, nu este nocivă. Dar acțiunea ei nu este evidentă decât în aplicații anterioare formării tumorilor sau încă în prima lor fază de dezvoltare. Tesuturile complet sănătoase nu generează niciodată tumori maligne. O chimioterapie eficientă trebuie aplicată deci în stadiile anterioare sau precoce ale formării tumorilor.

Aceste concluzii pot avea *mutatis mutandis* o importanță în chimioterapia sau profilaxia neoplasmelor umane. În ceea ce privește cercetările și rezultatele experiențelor noastre relative la această problemă, sper că voi avea ocazia să le expun în lucrări ulterioare.

Înainte de a termina, doresc să menționez că aceste cercetări au fost făcute în colaborare cu: Dr. Rathack, Dr. Schmidt, Dr. Bender, M. Cziharz din Berlin și Dr. Harhash și Dr. Khalil din Cairo, care lucrează în laboratoarele noastre.

Institutul de medicină și biologie Berlin-Buch
al Academiei germane de științe din Berlin
(Secția botanică)

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПРОИСХОЖДЕНИИ ОПУХОЛЕЙ У РАСТЕНИЙ

РЕЗЮМЕ

Автор излагает свою концепцию об образовании опухоли crown gall. Описываются три стадии развития опухоли и факторы, принимающие участие в данном процессе.

Автор полагает, что только в стадии трансформации можно получить из тканей вирулентный бесклеточный экстракт, способный давать начало стерильным опухолям. Эта стадия длится 3—4 дня. После этого периода все попытки получить вирулентный бесклеточный экс-

тракт были отрицательными. Автор обращает внимание на значение данного предположения для эвентуального генезиса опухолей животных и человека.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — *a* — Опухоли crown gall на *Crassula portu*; *b* — спонтанная опухоль на кактусе; *c* — первичные и вторичные опухоли на *Datura stram*; *d* — опухоль crown gall на листе *Bryophyllum daigra*.

Рис. 2. — Порядок проведения экспериментов в бесклеточной передаче опухоли (по Бендеру и Бруckerу, 1958). *A* — растение, зараженное *Agrobacterium tumef.*; *Y* — растение со стерильной поверхностью поражения; *1* — зараженная поверхность поражения; *2* — ободочный бактериальный фильтр; *3* — связь; *4* — стерильная поверхность поражения.

Рис. 3. — Схема образования опухоли у растений (crown gall). TIP — tumor inducing principle (свободная ДНК); TP — transforming principle (свободная ДНК).

NOUVELLES DONNÉES SUR LA GENÈSE DES TUMEURS DES PLANTES

RÉSUMÉ

L'auteur expose sa conception de la formation de la tumeur crown gall.

Il indique les trois phases du développement tumoral et les facteurs qui interviennent dans ce processus.

L'auteur soutient que, pour obtenir à partir des tissus un extrait acellulaire virulent, capable d'engendrer de nouvelles tumeurs stériles, seule la phase de transformation est propice. Cette phase s'étend sur une durée de 3 à 4 jours. Passé cette période, tous les essais d'obtenir un extrait acellulaire virulent sont demeurés sans résultat. Il relève l'importance de ces hypothèses pour une éventuelle genèse des néoplasmes animaux et humains.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — *a*, Tumeur crown gall sur *Crassula portu*; *b*, Tumeur spontanée sur une cactée; *c*, Tumeur primaire et secondaire sur *Datura stram*; *d*, Tumeur crown gall sur la feuille de *Bryophyllum daigra*.

Fig. 2. — Succession des expériences dans la transmission acellulaire de la tumeur (selon Bender et Brucker, 1958). Plante *B* = infectée à l'*Agrobacterium tumefaciens*. Plante *V* = surface à lésier stérile; *1*, Surface à lésier infectée; *2*, filtre bactérien de membrane; *3*, attache; *4*, surface à lésier stérile.

Fig. 3. — Schéma de la formation des tumeurs des plantes (crown gall). TIP = tumor inducing principle (ADN libre); TP = transforming principle (ADN libre).

BIBLIOGRAFIE

1. R. KUNZENBACH u. W. BRUCKER, Ber. Dtsch. Bot. Ges., 1960, 73, 8.
2. A. C. BRAUN a. T. TONER, *Morphology and Physiology of Plant Tumors*, Protoplastmatologia, Wien, 1958, 10, 5.
3. C. STAPP, *Handbuch der Pflanzenkrankheiten, Bakterielle Krankheiten*, 11, 2, Berlin, 1956.
4. — *Pflanzenpathogene Bakterien*, Berlin, 1958.
5. A. C. BRAUN, Amer. J. Bot., 1943, 30, 674.
6. T. N. THEIS, A. I. RIKER a. O. N. ALLEN, Amer. J. Bot., 1950, 37, 792.
7. W. A. K. SCHMIDT u. W. BRUCKER, Flora, 1959, 147, 133.
8. — Flora, 1959, 147, 242.
9. R. KUNZENBACH u. W. BRUCKER, Arch. Geschwulstforsch., 1960 (sub tipar).
10. O. WARBURG, *Über den Stoffwechsel der Tumoren*, Berlin, 1926.
11. — Naturwissenschaften, 1955, 42, 401.
12. W. BRUCKER u. W. A. K. SCHMIDT, Ber. Dtsch. Bot. Ges., 1959, 72, 321.
13. A. W. H. ERASH u. W. BRUCKER, Acta biol. med. germ., 1960, 4, 343.
14. C. STAPP, H. MÜLLER u. F. DAME, Zbl. Bakt., II Abt., 1938, 99, 210.
15. A. J. RIKER, J. Agric. Res., 1923, 26, 425.
16. A. C. BRAUN, Phytopathology, 1941, 31, 135.
17. A. C. BRAUN a. P. R. WHITE, Phytopathology, 1943, 33, 85.
18. R. M. KLEIN, Amer. J. Bot., 1953, 40, 597.
19. R. M. KLEIN a. J. KNUFF, Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 1957, 43, 190.
20. E. BENDER a. W. BRUCKER, Z. Bot., 1956, 44, 531.
21. — Z. Bot., 1958, 46, 121.
22. M. MANGAULT, A. COMANDON et P. SLIZEWICZ, Ann. Inst. Pasteur, 1956, 91, 114.
23. M. MANGAULT et CH. STOLL, Experientia, 1958, 14, 409.
24. — Ann. Inst. Pasteur, 1958, 95, 759.
25. O. AVERY, C. MCLEAD a. M. MCCARTY, J. Exp. Med., 1944, 79, 137.
26. R. HOTCHKISS, Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol., 1951, 16, 457.
27. N. D. ZINDER a. J. LEDERBERG, J. Bact., 1952, 64, 679.
28. R. M. KLEIN a. A. J. THOMAS, Nature (Lond.), 1959, 193, 113.
29. A. C. BRAUN a. T. LASCARIS, Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 1942, 28, 468.
30. M. BOPP, Planta, 1960, 54, 221.
31. H. HARKER, Biochem. Biophys. Acta, 1956, 21, 170.
32. F. WEGGAND, A. WACKER u. H. DELLWEG, Z. Naturforsch., 1952, 7b, 19 si 26.
33. A. C. BRAUN, Growth, 1947, 11, 325.
34. R. S. DE ROFF, Bot. Rev., 1951, 17, 629.
35. R. M. KLEIN, Amer. J. Bot., 1953, 40, 597.
36. R. M. KLEIN, F. M. RASCH a. H. SWIFT, Cancer Res., 1953, 13, 499.
37. H. L. KORNBERG, Science, 1960, 131, 1503.
38. F. M. STRONG, *Topics in Microbiological Chemistry (Kinetic and Kinins)*, New York, 1953.

EVOLUȚIA UNOR VIROZE EXPERIMENTALE
(GRIPĂ, POLIOMIELITĂ, COXSACKIE, TURBARE, HERPES)
SUB ACȚIUNEA RADIOFOSFORULUI (P^{32})
ȘI A RADIOIODULUI (I^{131})

DE

N. CAJAL, O. BURDUCEA, S. MATEESCU, G. MARINESCU, M. CEPLEANU
și Y. COPELOVICI

Comunicare prezentată la cel de-al 11-lea Congres al microbiologilor maghiari, Budapesta,
22 septembrie 1959

Dacă evoluția unor viroze sub acțiunea radiațiilor X a format obiectul a numeroase cercetări, influența exercitată de radiațiile β și γ emise de izotopii radioactivi asupra evoluției unor viroze experimentale nu a fost, după cunoștințele noastre, aproape de loc urmărită. Dată fiind actualitatea problemei patologiei radiațiilor și încurajări de rezultatele obținute de noi în lucrări anterioare cu virusurile Coxsackie (1) și gripal (2), ne-am propus să urmărim evoluția unor viroze experimentale sub acțiunea iradierii interne realizată de radiofosfor (P^{32}) și radioiod (I^{131}).

Experiențele noastre au fost efectuate pe șoareci adulți, cu virusurile gripale, Coxsackie, poliomieltice, rabice și herpetice, iar rezultatele acestor experiențe constituie obiectul acestei comunicări.

MATERIAL ȘI METODĂ

Animalele utilizate în experiență au fost șoareci albi adulți în greutate de 14–18 g. Iradierea internă s-a realizat prin injectarea intraperitoneală, în doză unică, fie a unei soluții izotonice de P^{32} (Na_2HPO_4) (radiații β), fie a soluției izotonice de I^{131} (NaI) (radiații γ și β), în cantități calculate pentru o activitate de 25 μC . Soluțiile radioactive cu această activitate nu produc singure, timp de 25 de zile, moartea animalelor adulte.

Virusurile și căile de inoculare folosite au fost următoarele:

V. gripal. Tulpinile „T” izolată în R.P.R. (3) și PR 8 originală, ambele aparținând tipului A. Ca material virulent s-a utilizat lichid alantoidian (în 2 experiențe) și suspensie de plămâni

prelevați de la soarecii morți de boala experimentală (4 experiențe): inocularea animalelor a fost făcută pe cale nazală.

V. Coxsackie. Tulpina tip 27 grup A, intens patogenă pentru soarecele pui (1-3 zile) și lipsită de patogenitate pentru soarecele adult. Ca material virulent s-a utilizat suspensia de carcasa de soarece pui, sacrificat în perioada agonică a bolii experimentale.

Inocularea soarecilor pui s-a făcut pe cale subcutanată, iar a celor adulți pe cale intracerebrală cu 200 DL₅₀ din suspensia virulentă.

V. poliomyelitic. Tulpinile Mahoney (I), MEF₁ (II) și Sauckett (III), originale. DICT₂₆ = 10^{-6,5}, 10⁻⁶ și respectiv 10^{-7,5}. Ca material virulent s-a folosit mediul de întreținere obținut din culturile de celule embrionare umane (4), infectate anterior cu virusurile respective și recoltat în momentul unui maxim efect citopatogen. Inocularea s-a făcut pe cale intracerebrală pentru toate tipurile, iar pentru tulpina MEF₁ pe cale subcutanată și intraperitoneală.

V. rabie. Tulpina de virus fix „Babes”, patogenă pentru soarece pe cale cerebrală, intraperitoneală și intramusculară (DL₅₀ = 10^{-6,5}) și tulpina avianizată „Flury” originală (DL₅₀ = 10⁻⁵). Ca material virulent s-au folosit suspensii de creier provenit de la soarecii sacrificați în perioada agonică a bolii experimentale. Inocularea animalelor s-a făcut pe cale intracerebrală și intramusculară cu virusul fix și pe cale cerebrală, intraperitoneală și subcutanată cu virusul Flury.

V. herpetic. tulpina 5433 (DICT₂₆ = 10⁻⁵). Ca material virulent s-a folosit suspensia de creier de soarece mort de boala experimentală sau mediul de întreținere obținut din culturile de celule embrionare umane, infectate anterior, recoltat în momentul unei maxime citopatogenității. Inocularea s-a făcut pe cale cerebrală, intraperitoneală și subcutanată.

Tehnica de lucru, aceeași pentru toate experiențele noastre, a constat în inocularea produsului virulent pe cale și în dozațiile precizate, la toate animalele loturilor respective (18-30 soareci de fiecare lot), iar după 90 de minute (timp apreciat ca optim în experiențe anterioare) o treime din animale erau injectate pe cale peritoneală cu soluția de P²⁸², o altă treime cu soluția de I¹³¹, în timp ce celelalte animale erau lăsate moarte la virus. Fiecare experiență cuprindea și loturi moarte la substanța radioactivă, iar în unele experiențe și loturi injectate cu soluții neradioactive de Na₂HPO₄ și NaI.

După inocularea și administrarea izotopilor, animalele erau ținute în condiții identice (alimentație cu adăos de antibiotice și sulfamide) și observate zilnic.

La moartea sau sacrificarea soarecilor, ei erau necropsiați, controlați bacteriologic, recoltați-se steril fragmente de organe, atît pentru controlul biologic al prezenței virusului, cit și pentru examene histologice.

REZULTATE

Rezultatele pe care le expunem constituie sinteza tuturor experiențelor realizate în fiecare din infecțiile virotice studiate. Pentru ușurarea aprecierii acestor rezultate, ele au fost consemnate în tabele sintetice.

În *gripă*, cercetările efectuate atît cu tulpina „T” (4 experiențe), cit și cu tulpina PR 8 (2 experiențe) au dus la rezultate similare. Ele se referă la evoluția bolii experimentale (perioada de supraviețuire, mortalitate), la multiplicarea virusului apreciată prin titrul hemaglutinant sau DL₅₀, precum și la intensitatea modificărilor morfo-patologice.

Aceste rezultate globale pot fi urmărite în tabelul nr. 1.

Din acest tabel se vede că la animalele tradate în comparație cu martorii, perioada de supraviețuire este scurtată, mortalitatea crescută, iar concentrația plămînilor în hemaglutinine gripale mult mai mare.

Din punct de vedere histopatologic, la leziunile pulmonare ale bolii de iradiere determinate de P²⁸² și I¹³¹ și care constau dintr-un ușor edem interstițial și o moderată reacție a macrofagelor, intra- și extraalveolare,

se adaugă infiltrație abundentă limfocitară, stază și edem mult mai accentuate decît la cazurile inoculate numai cu virus gripal. Se mai remarcă tendința spre degenerare rapidă a elementelor infiltrative, imaginile de tipul picnozelor și cariolizei și de cariorexis fiind des întîlnite.

Tabelul nr. 1

Evoluția gripei experimentale la soareci normali și iradiati cu rază β și γ

Lotul în experiență	Procent mortalitate	Perioadă medie de supraviețuire (în zile)	Titru mediu hemaglutinant al plămînilor
Martor	69,4	8,3	1/100
P ²⁸²	98	6,8	1/480
I ¹³¹	100	6,4	1/320

În *Coxsackie*, 3 experiențe succesive efectuate pe soarecii adulți, inoculați pe cale cerebrală cu 200 DL₅₀ din suspensia virulentă (carcasă de soarece pui sacrificat în agonia bolii experimentale), au dus la rezultate ce dovedesc că soarelele alb adult, insensibil în mod obișnuit la acțiunea patogenă a tulpinii de virus foioșite, face într-un procent ridicat, sub acțiunea radiațiilor β și γ, o boală paralică mortală. În același timp, persistența virusului, controlată prin inoculări la soarecii pui, este mult mai îndelungată în organele și țesuturile soarecilor iradiati, comparativ cu martorii.

În tabelul nr. 2 se poate urmări mortalitatea, iar în tabelul nr. 3, persistența virusului în diferitele organe ale animalelor infectate și iradiate, comparativ cu martorii.

Tabelul nr. 2

Mortalitatea soarecilor adulți inoculați cu virus Coxsackie (A₂) și iradiati cu radiații β și γ

Lotul în experiență	Procent mortalitate
Martor	0
P ²⁸²	80
I ¹³¹	76

Tabelul nr. 3

Persistența virusului Coxsackie (A₂) în diferite organe și țesuturi la soarecii adulți inoculați intracerebral, tratați sau necropsiați cu P²⁸² sau I¹³¹

Lotul în experiență	Persistența virusului (în zile) în:						
	Creier	Mușchi	Fimbră	Ficat	Pancreas	Splînă	Rinichi
Martor	4	—	—	—	6	6	4
P ²⁸²	15	7	—	—	15	12	7
I ¹³¹	12	4	1	—	15	15	6

Din punct de vedere histopatologic putem semna că leziunile infiltrative și degenerative observate la nivelul tuturor organelor, în special la nivelul creierului (meningo-encefalită) și al mușchilor (miozită) sînt mult mai accentuate la animalele inoculate cu virusul Cocksackie și tratate cu substanțe radioactive decît la martorii iradiati și la martorii la virusul Cocksackie. În același timp se pot găsi leziuni discrete și în alte organe, în special la nivelul plămînilor (pneumonie interstițială), pancreasului (pancreatită exocrină) și rinichilor (nefrită insulară).

În *poliomielită*, cercetările noastre au fost efectuate cu virusurile de tip I, II și III.

Inocularea intracerebrală a virusurilor de tip I și III nu a produs în 3 experiențe succesive nici o modificare a comportamentului șoarecilor inoculați, indiferent dacă făceau parte din lotul martor sau din cele tratate cu P³² sau I¹³¹.

Inocularea virusului de tip II, tulpina MEF₁, ne-a permis însă, și în aceste experiențe, să punem în evidență acțiunea sensibilizantă la infecția realizată cu ajutorul izotopilor radioactivi.

Într-adevăr, inocularea intracerebrală cu 25 DL₅₀ virus MEF₁ (DL₅₀ pe șoarece = 10^{-2,5}) reușește să determine boala caracteristică la 75% din animalele martore și la 100% din animalele inoculate și tratate atît cu P³² cît și cu I¹³¹.

În același timp, la animalele iradiate incubatia medie a fost mai mică cu 1,5 zile, iar perioada paralică redusă la cîteva ore. Ceea ce ne apare însă mai interesant este faptul că inocularea intraperitoneală și subcutanată a 500 DL₅₀ șoarece, ce nu produce apariția bolii la animalele martore, reușește să determine boala paralică mortală la 40–50% din animalele inoculate intraperitoneal și la 20–30% din cele infectate pe cale subcutanată și tratate cu substanțele radioactive experimentale. Perioada medie de supraviețuire este de 14 zile la lotul injectat cu P³² și de 18 zile la lotul tratat cu I¹³¹ în cazul inoculării subcutanate și de 10, respectiv 12 zile după inocularea peritoneală (tabelul nr. 4).

Tabelul nr. 4

Procentul mortalității după inocularea virusului MEF ₁ pe diferite cai la șoareci normali și la cei tratați cu P ³² și I ¹³¹			
Lotul în experiență	Calea de inoculare		
	Cerebrală (%)	Peritoneală (%)	Subcutanată (%)
Martori	75	0	0
P ³²	100	50	20
I ¹³¹	100	40	30

Din punct de vedere histopatologic, menționăm că leziunile de tip inflamator și degenerativ, observate la animalele inoculate cu virus MEF₁ și tratate cu P³² și I¹³¹ la nivelul sistemului nervos, sînt cu mult/mai intense decît la animalele martore (inoculate cu virus MEF₁ sau numai cu sub-

stanțe radioactive). Pe de altă parte, leziunile sînt mult mai grave la animalele inoculate pe cale cerebrală decît pe alte căi.

Deci, sub acțiunea iradierii interne mortalitatea animalelor este crescută, perioada de supraviețuire scurtată, iar în condițiile noastre experimentale, căile de inoculare peritoneală și subcutanată permit determinarea bolii paralitice mortale la 20–50% din șoareci.

În *rabie*, experiențele noastre au fost făcute cu tulpina de virus rabic fix „Babeș” și cu tulpina avianizată „Flury”.

Tulpina de virus rabic fix a fost experimentată pe cale cerebrală și pe cale musculară, iar tulpina Flury pe cale cerebrală, peritoneală și subcutanată.

La animalele inoculate pe cale cerebrală cu virusul fix nu am putut constata deosebiri între comportarea animalelor normale și a celor iradiate.

După inocularea musculară deosebirile au fost însă vizibile între loturile martore și cele tratate cu izotopi radioactivi. Ele au interesat perioada de incubatie și mai ales perioada de supraviețuire a animalelor.

Într-adevăr, după cum se poate observa în tabelul nr. 5, incubatia medie a animalelor martore a fost de 7,5 zile, pe cînd cea a animalelor tratate a fost de 5,5 zile la lotul tratat cu P³² și de 6 zile la cel injectat cu I¹³¹. În același timp, perioada medie de supraviețuire, care la martori a fost de 13,5 zile, la animalele iradiate intern nu a depășit 7,5, respectiv 8 zile.

Din punct de vedere histopatologic, nu au existat deosebiri evidente între animalele iradiate și cele martore, în afara leziunilor produse de radiațiile emise de substanțele radioactive.

Tabelul nr. 5

Perioada medie de incubatie și de supraviețuire la șoarecii inoculați cu virusul rabic fix tratați cu P³² sau I¹³¹, comparativ cu martori

Lotul în experiență	Incubatia medie (în zile)	Perioada de supraviețuire (în zile)
Martori	7,5	13,5
P ³²	5,5	7,5
I ¹³¹	6	8

La șoarecii inoculați cu virusul Flury pe cale cerebrală și tratați cu fosfor și iod radioactiv, s-au putut pune în evidență deosebiri numai în ceea ce privește perioada medie de supraviețuire.

Într-adevăr, după cum se poate vedea din tabelul nr. 6, perioada medie de supraviețuire a fost mai mică la animalele iradiate intern, comparativ cu martorii.

Inoculările cu virusul Flury pe cale subcutanată sau peritoneală nu au produs imbolzăviri nici la animalele martore și nici la cele iradiate, timp de 25 de zile cît au fost ținute sub observație.

Din punct de vedere histopatologic, la șoarecii inoculați cu virusul Flury pe cale cerebrală și tratați cu substanțe radioactive s-au putut

observa și leziuni inflamatorii, dar mai ales leziuni degenerative, mai intense ca la martorii infectați cu virusul Flury, dar neiradiati. Leziunile cele mai intense au fost întâlnite la șoarecii tratați cu I¹³¹. La animalele

Tabelul nr. 6

Perioada medie de supraviețuire la șoarecii inoculați pe cale cerebrală cu virusul Flury, tratați sau neiradiati cu P²² sau I¹³¹

Lotul în experiență	Perioada medie de supraviețuire (în zile)
Martori	8,7
P ²²	7
I ¹³¹	6,7

inoculate pe cale subcutanată sau peritoneală nu s-au putut pune în evidență leziuni suplimentare față de cele determinate de substanțele radioactive.

Trebuie semnalat că procesul de incluziogeneză nu este modificat sub acțiunea radiațiilor β și γ, ceea ce confirmă totodată constatările lui Aksel și Aykan (5) privind acțiunea radiațiilor X asupra procesului incluziogenetic rabe.

În *herpesul* șoarecelui, rezultatele experiențelor noastre au dovedit aceeași creștere a sensibilității animalelor de experiență la acțiunea patogenă a virusului sub acțiunea radiațiilor β și γ, ca și în celelalte viroze studiate.

Astfel, inocularea virusului (diluția 10⁻²) pe cale cerebrală a reușit să reducă incubatia și perioada medie de supraviețuire a animalelor iradiate intern, cu o perioadă medie de 24—36 de ore.

De asemenea, la inocularea pe cale peritoneală sau subcutanată a aceleiași diluții de virus, deosebirile răspunsului la infecție a animalelor iradiate și a celor martore au fost evidente, animalele iradiate prezentind o mortalitate mult mai mare și o perioadă medie de incubatie și supraviețuire mai mică (tabelele nr. 7 și 8).

Tabelul nr. 7

Incubatia, perioada medie de supraviețuire și mortalitatea la șoarecii inoculați cu virusul herpesic pe cale peritoneală, tratați sau nu cu P²² și I¹³¹

Lotul în experiență	Incubatia medie (în zile)	Perioada medie de supraviețuire (în zile)	Procent mortalitate
Martori	9,5	12	30
P ²²	8	9	80
I ¹³¹	7,7	9	100

Din punct de vedere histopatologic, în afara leziunilor consecutive iradierii, trebuie să semnalăm la animalele tratate accentuarea fenomene-

nelor congestive, precum și existența unui număr mai mare de nuclei neuronali, bogați în plajele caracteristice virusului herpetic.

Tabelul nr. 8

Incubatia, perioada medie de supraviețuire și mortalitatea la șoarecii inoculați pe cale subcutanată cu virusul herpetic, tratați sau nu cu P²² și I¹³¹

Lotul în experiență	Incubatia medie (în zile)	Perioada medie de supraviețuire (în zile)	Procent mortalitate
Martori	10	13	20
P ²²	8,5	10	80
I ¹³¹	8	9,5	80

DISCUȚIA REZULTATELOR

Examinând rezultatele experiențelor efectuate de noi cu virusurile gripale, Coxsackie, poliomielitice, rabice și herpetice, la animalele supuse acțiunii radiațiilor β și γ emise de P²² și I¹³¹, apare evidentă sensibilizarea animalelor iradiate la acțiunea patogenă a majorității virusurilor studiate.

Într-adevăr, morbiditatea și mortalitatea animalelor infectate cu virusurile gripale, MEF, rabice și herpetice este vizibil crescută, iar perioada medie de incubatie și de supraviețuire diminuată la loturile tratate cu izotopi radioactivi în comparație cu martorii. Titrările biologice ale prezentei virusurilor respective au dovedit o multiplicare mai abundentă a acestora în organismul animalelor iradiate.

În același timp, sub acțiunea radiațiilor β și γ, unele virusuri, cum este cel poliomielitice de tip II (MEF₁), pot realiza infecția experimentală și după inocularea pe alte căi decât pe cele de elecție (peritoneală și subcutanată). Mai mult, virusul Coxsackie (A₂), nepatogen pentru șoarecele alb adult, reușește, sub influența fosforului și iodului radioactiv, să determine la acest animal o boală paralizică mortală într-un procent destul de ridicat. Totodată, sub acțiunea iradierii interne virusul persistă în diferite organe și țesuturi un timp mai îndelungat decât la martori. În bună parte, această acțiune sensibilizantă a organismului animal la acțiunea patogenă a unor virusuri este asemănătoare și chiar mai intensă decât cea produsă de razele X (6) (7) (8) (9) etc.

Aceste rezultate se datorează, credem, în primul rând scăderii rezistenței organismului animal, care sub acțiunea radiațiilor β și γ face o adevărată „boală de iradiere”. În același timp, este posibil ca la această creștere a receptivității la infecțiile virotice studiate să contribuie și scăderea proferdinței serice, sub acțiunea iradierii produse de P²² și I¹³¹, ipoteză pe care o facem bazată pe experiențele ce au dovedit scăderea acestei fracțiuni serice sub acțiunea razelor X.

Nu este de asemenea exclus ca la rezultatele semnalate să contribuie și modificările metabolice celulare realizate de radiațiile β și γ, care în acest fel ar favoriza posibilitățile de multiplicare a diferitelor virusuri.

CONCLUZII

1) Radiațiile β și γ emise de P^{32} și I^{131} sensibilizează soarecele alb adult la acțiunea patogenă a virusurilor gripale, Coxsackie, poliomielitice, rabic și herpetic.

2) Sub acțiunea radiațiilor β și γ , unele virusuri, cum este cel poliomielitice de tip II, pot realiza infecția experimentală și după inocularea pe alte căi decât pe cele de elecție.

3) Se emite ipoteza influenței creșterii pragului de radioactivitate în natură asupra morbidității prin viroze și apariția de noi și grave afecțiuni virotice.

*Institutul de inframicrobiologie
al Academiei R.P.R.*

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ГРИПП, ПОЛИОМИЕЛИТ, КОКСАКИ, БЕШЕНСТВО, ГЕРПЕС) ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАДИОАКТИВНОГО ФОСФОРА (P^{32}) И РАДИОАКТИВНОГО ИОДА (I^{131})

РЕЗЮМЕ

Экспериментируя вирусы гриппа, Коксаки, полиомиелита, бешенства и герпеса на взрослых белых мышах, подвергнутых воздействию γ и β -радиаций излучаемых P^{32} и I^{131} , авторы установили, что под влиянием этих излучений можно получить повышение чувствительности животных к патогенному действию исследуемых вирусов.

Под воздействием внутреннего облучения некоторые вирусы, как, например, полиомиелитический вирус типа II (MEF₁), могут осуществлять экспериментальную инфекцию и при инокуляции другими путями, чем избирательными (внутрибрюшинный и подкожный). Более того, под воздействием радиоактивных фосфора и иода непатогенный для взрослой мыши вирус Коксаки (A_2) вызывает у данного животного в значительном числе случаев смертельную паралитическую болезнь.

Авторы объясняют полученные результаты понижением сопротивляемости животного организма, продлевающего настоящую „лучевую болезнь”, вследствие понижения сывороточного пропердина и клеточных метаболических изменений, способствующих таким образом механизму размножения вирусов.

Авторы высказывают предположение, что повышение порога радиоактивности в природе влияет на вирусную заболеваемость и обуславливает возникновение новых тяжелых вирусных заболеваний.

ÉVOLUTION DE CERTAINES MALADIES À VIRUS¹
EXPÉRIMENTALES (GRIPPE, POLIOMYÉLITE, COXSACKIE,
RAGE, HERPÈS) SOUS L'ACTION DU RADIO-PHOSPHORE
(P^{32}) ET DU RADIO-IODE (I^{131})

RÉSUMÉ

Par suite des expériences entreprises avec le virus grippal, Coxsackie, poliomyélique, rabique et herpétique, sur des souris blanches adultes, soumises à l'action des rayons γ et β émis par I^{131} et P^{32} , les auteurs ont établi que l'action de ces rayons détermine une augmentation de la sensibilité des animaux à l'action pathogène des virus testés.

Sous l'action de l'irradiation interne, certains virus, tel le virus poliomyélique du type II (MEF₁), réalisent l'infection expérimentale même lorsqu'ils sont inoculés par d'autres voies que les voies d'élégion (péritonéale et sous-cutanée). Bien plus, sous l'action du phosphore et de l'iode radioactifs, le virus Coxsackie (A_2), non pathogène pour la souris adulte, arrive à déterminer chez cet animal une maladie paralytique mortelle, et ce, en une proportion assez élevée.

Les auteurs expliquent les résultats obtenus par la diminution de la résistance de l'organisme de l'animal — qui fait une véritable « maladie des rayons » —, par la baisse de la properdine sérique et par les modifications du métabolisme cellulaire, qui favorisent le mécanisme de multiplication des virus.

Les auteurs émettent l'hypothèse de l'influence que l'augmentation du taux de la radioactivité dans la nature peut avoir sur la morbidité par maladies à virus et sur l'apparition de nouvelles et graves affections virales.

BIBLIOGRAFIE

1. N. CAJAL, S. MATEESCU, Y. COPELOVICI și E. PĂCURARU, Comunicările Academiei R.P.R., 1959, 9, 1, 81.
2. N. CAJAL, S. MATEESCU și E. PĂCURARU, Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, 10, 3, 293.
3. A. DEREVICI, D. SĂRĂTEANU și colab., Studii și cercet. inframicrobiol. microbiol. parazitol., 1955, 6, 1—2, 17.
4. I. ADERCA, M. IANCONESCU și M. NACHTIGAL, Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, 10, 2, 187.
5. I. S. AKSEL et T. B. AYKAN, Symposium, La rage et la lyophilisation, Istanbul, 1957, 19—22 septembre, 23.
6. A. A. SMORODINTSEV Jr., Acta Virologica, 1957, 1, 145.
7. P. F. DE GARA a. J. FURTH, J. Immunol., 1945, 59, 255.
8. S. MATEESCU, N. CAJAL, Y. COPELOVICI și R. CĂPRARU, Studii și cercet. inframicrobiol. microbiol. parazitol., 1958, 9, 4, 463.
9. N. CAJAL, S. MATEESCU et Y. COPELOVICI, Acta Virologica, 1959, 3, suppl., p. 107.

CERCETĂRI EXPERIMENTALE ASUPRA RELATIEI
DINTRE VIRUSUL HEPATITEI EPIDEMICE UMANE
ȘI VIRUSUL HEPATITEI CONTAGIOASE CANINE
(RUBARTH)

DE

C. SURDAN, G. POPESCU-DĂNESCU, GH. ȘORODOC ȘI C. BABA

Transmiterea virusului hepatitei epidemice la diferite specii de animale a format obiectul a numeroase cercetări. Anderson și Tulnäs (1) au susținut că porcul ar fi sensibil la infecția experimentală cu virusul hepatitei infecțioase umane.

Herzberg (8) și Dresel și colaboratori (7) susțin sensibilitatea canalului față de infecția experimentală cu același virus, fapt ce nu a fost confirmat de alți cercetători.

Nicolau și colaboratori (17) reușesc să transmită virusul hepatitei epidemice Botkin la cobai, șoareci albi și iepuri, obținând o boală clinic inaparentă, dar decelabilă histopatologic prin prezența constantă a incluziunilor caracteristice în nucleii celulelor hepatice. Infecția experimentală la cele trei specii de animale nu a putut fi transmisă în serie.

Hodukin și Kařenovici (9), McCallum și Miles (13) reușesc transmiterea hepatitei epidemice la șobolanul alb; Terskih (22) și Verlinde (23) confirmă transmiterea la cobai, iar Haagen și Wyworski-Scheele (10) și Kimura și Hotta (11) la șoarecele alb. Šubladze (21) reușește să transmită virusul hepatitei epidemice la maimuțe.

Martin și Sterne (14) susțin că iepurele este sensibil la virusul hepatitei epidemice.

Pelissier și Lumaret (19) reușesc să transmită în serie pe cobai și șoarece virusul unei hepatite epidemice de tip particular (virusul AOF) izolat în Africa.

În general, deși la prima trecere s-au obținut rezultate pozitive pe diferite specii de animale, nu s-a putut realiza adaptarea și trecerea în serie a virusului hepatitei epidemice umane.

Modificările suferite de virusul hepatitei epidemice umane în ultimii ani, semnalate de Nicolau și Cajal (18), caracterizate în special prin pierderea activității hemaglutinante, s-au manifestat și printr-o totală imposibilitate de transmitere experimentală la speciile de animale la care anterior acesta se putea transmite.

Cercetările lui Cajal (4), Morsteinova și Szanto (16) și Primavesi și Stöcker (20) au demonstrat imposibilitatea de transmitere la animalele de experiență a virusului hepatitei umane care a provocat îmbolnăvirile din ultimii ani.

În cadrul cercetărilor întreprinse pentru stabilirea raporturilor dintre virusul hepatitei epidemice umane și virusul hepatitei contagioase canine, Martin (15) constată că serul oamenilor din Casablanca și Dakar prezenta în proporție de 20—25% sensibilitate și anticorpi neutralizanti față de virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth). Autorul admite că omul poate face o boală inaparentă cu virusul Rubarth.

Brian și colaboratori (2) arată că virusul Rubarth are interesante raporturi antigenice și imunologice cu unele virusuri hepato-neurotrope ale omului și cu virusul poliomielitei.

Bech (3), folosind reacțiile de seroneutralizare, fixarea de complement și hemaglutinoinhibarea nu găsește nici o relație antigenică și imunologică între virusul hepatitei epidemice umane și virusul Rubarth.

Având în vedere rezultatele contradictorii obținute în această problemă de diferiți autori, am efectuat o serie de cercetări încercând să transmitem virusul hepatitei epidemice la câței și să stabilim eventuale relații imunologice dintre virusul hepatitei epidemice și virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth).

MATERIAL ȘI METODA

Pentru încercările de transmitere a virusului hepatitei epidemice la câței am folosit ca material virulent serul sanguin și filtratul din suspensia de fecale, recoltate de la bolnavi de hepatită epidemică în cursul anului 1958/1959, îmbolnăviri produse de virusul nehemaglutinant. Bolnavii de la care s-au recoltat probe de material virulent suferau sigur de hepatită epidemică, diagnostic stabilit pe bază de examene clinice și de laborator.

Probele de material virulent au fost controlate în privința sterilității bacteriene și în unele cazuri aseptizate prin antibiotice, astfel că în toate cazurile s-a inoculat numai material lipsit de orice floră bacteriană.

Că animale de experiență am folosit câței în vîrstă de 25—35 de zile. Câței folosiți în fiecare experiență ca și martori erau de aceeași vîrstă și proveneau de la aceeași mamă, înțărcați cu 7 zile înainte de inoculare și hrăniți artificial, fiind cazați pe grupe, după felul materialului folosit.

Inocularea câțelilor s-a făcut pe căi diferite și în doze variate, după felul materialului virulent cercetat. Animalele au fost cercetate zilnic prin termometrie și examen clinic, și periodic prin examen hematologic, serologic și testarea aldolazei.

Animalele care au murit în perioada de observație au fost cercetate din punct de vedere bacteriologic, anatomic și histopatologic. La diferite perioade de timp după inoculare, o parte din câței au fost sacrificați, cercetați anatomo- și histopatologic, și în unele cazuri s-a recoltat singe și porțiuni de ficat cu care s-a încercat transmiterea virusului la alți câței.

Pentru stabilirea eventualelor relații imunologice între virusul hepatitei epidemice umane și cel al hepatitei contagioase canine s-au făcut infecții de control cu virusul Rubarth la câței care au fost inoculați cu material virulent provenit de la oameni bolnavi de hepatită epidemică,

Pentru încercările de transmitere a virusului hepatitei epidemice la câței s-au efectuat 4 experiențe. În experiența I s-au inoculat pe cale intraperitoneală două grupe de câte 3 câței cu filtrat dintr-o suspensie de fecale recoltate de la bolnavi de hepatită epidemică și concomitent un amestec de seruri sanguine recoltate de la aceiași bolnavi.

În experiența II s-au inoculat 2 câței pe cale intraperitoneală și subcutanată cu lichidul supernatant al suspensiei de triturat de ficat recoltat de la câțul nr. 1 din experiența I, sacrificați la a 40-a zi după inocularea cu material virulent uman și care prezentase la a 29-a zi după inoculare un puseu febril de 40°.

În experiența III s-au inoculat pe cale intraperitoneală și subcutanată două grupe de câte 2 și 3 câței cu același material virulent ca și în experiența I, recoltat însă de la alți bolnavi de hepatită epidemică, în diferite faze de evoluție a bolii.

În experiența IV s-au inoculat pe cale intravenoasă, intraperitoneală și asociată (intravenoasă și intraperitoneală) trei grupe de câței, respectiv cu ser sanguin recoltat de la bolnavi de hepatită epidemică în a 10-a și a 20-a zi de boală, cu filtratul steril bacteriologic obținut din suspensia de fecale de la aceiași bolnavi și concomitent cu ambele produse, serul fiind inoculat pe cale intravenoasă și filtratul de fecale pe cale intraperitoneală.

REZULTATE

Rezultatul cercetărilor din cele 4 serii de experiențe este redat în tabelul nr. 1.

Din datele expuse în tabelul 1 rezultă că în afară de ușoare reacții termice de scurtă durată, înregistrate între a 10-a și a 29-a zi după inoculare la 9 câței, și de apariția unui catar rino-conjunctival la 2 câței din cei 17 inoculați nu s-au înregistrat devieri de la normal, indiferent de materialul virulent inoculat, de calea de inoculare și de cantitatea inoculată.

Din cei 15 câței inoculați cu material virulent uman au murit intercurrent în timpul observației 3, respectiv la a 21-a, a 7-a și a 16-a zi după inoculare; 7 au fost sacrificați la perioade care au variat între a 11-a și a 40-a zi de la inoculare și 5 au rămas în viață. Cei 2 câței din experiența II inoculați cu suspensia de triturat de ficat recoltată de la câțul nr. 1 (experiența I) nu au prezentat nici o deviere de la normal în timpul celor 32 de zile de observație.

Martorii de contact nu au prezentat devieri de la normal.

Examenul hematologic efectuat periodic în cursul observației nu indică modificări demne de remarcă, în ceea ce privește hemograma și formula leucocitară, atât la câțele inoculați cit și la martori.

Pentru a se stabili dacă există vreo relație imunologică între virusul hepatitei epidemice umane și virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth), cei 7 câței inoculați cu material virulent uman care au rămas în viață au fost supuși unei infecții de control cu virus Rubarth. Concomitent au fost supuși aceleași infecții și cei 3 câței martori din experiențele consemnate în tabelul nr. 1.

Infecția s-a făcut pe cale subcutanată cu 0,5—1 ml din suspensia de triturat de ficat de câței infectat experimental cu virus Rubarth, a 32, 40 și 73 de zile de la inocularea cu materialul virulent uman.

Din datele expuse în tabelul nr. 2 rezultă că toți câțele inoculați anterior cu material virulent de hepatită epidemică sînt sensibili la infecția cu virusul Rubarth, prezentînd semne clinice specifice hepatitei

42

43

Tabelul nr. 1

Rezultate infecție experimentale la câțel cu material viral: rezultat de la oametul bolnav de hepatită epidemică

Nr. exp.	Număr câțel și vîrstă	Material viral folosit la inoculare	Număr matr. câțel	Călea de inoculare	Cantitatea inoculată (ml)	Comportarea animalelor după inoculare				Modificări anatomo-patologice	Modificări histopatologice
						Durata observației (zile)	Evoluția curbei termice	Simptome clinice prezentate	Rezultat final		
I	6 câțel 25 zile	filtrat fecale bolnavi hepatită (15 ^a - 27 ^a zi de boală)	2	i.p.	3	21	puseu 39 ^a a 15 ^a zi	normal	⊕	bronhopneumonie	ficat normal
			1	i.p.	3	40	puseu 40 ^a a 29 ^a zi	"	≠	fără modificări	"
			3	i.p.	3	73	puseu 39 ^a a 10 ^a zi	"	R	"	"
		ser sanguin (4 ^a - 7 ^a zi de boală)	4	i.p.	0,5	11	normal	"	≠	fără modificări	ficat normal
			5	i.p.	0,5	13	"	"	≠	"	"
			6	i.p.	1	73	puseu 39 ^a - 40 ^a a 23 ^a zi	catar rino-conjunctival a 7 ^a zi	R	"	"
II	3 câțel 35 zile	suspensie ficat câțel nr. 1 (exp. I)	391	i.p. s.c.	2 1	32	puseu 39 ^a a 22 ^a zi	normal	R	"	"
			392	i.p. s.c.	2 1	32	normal	"	R	"	"
		maritori	393	"	"	32	"	"	R	"	"
III	7 câțel 35 zile	filtrat fecale (10 ^a - 25 ^a zi de boală)	355	i.p. s.c.	2 1	15	puseu 39 ^a a 13 ^a zi	normal	≠	fără modificări	ficat normal
			356	i.p. s.c.	2 1	7	normal	"	⊕	bronhopneumonie	"
		ser sanguin (6 ^a - 25 ^a zi de boală)	396	i.p. s.c.	2 1	11	"	"	≠	fără modificări	"
			366	i.p. s.c.	2 1	32	"	"	R	"	"
			362	i.p. s.c.	1,5 0,5	21	puseu 39 ^a a 16 ^a zi	catar rino-conjunctival a 9 ^a zi	⊕	fără modificări	ficat normal
			370	"	"	21	normal	normal	≠	"	"
		maritori	371	"	"	32	"	"	R	"	"
			10	IV	1,5	40	puseu 39 ^a a 10 ^a zi	normal	≠	zone congestie pulmonară	ficat normal
IV	6 câțel 30 zile	ser sanguin (10 ^a - 20 ^a zi de boală)	12	IV	1,5	40	puseu 39 ^a a 10 ^a zi	"	R	"	"
			13	i.p.	6	40	normal	"	≠	fără modificări	ficat normal
		filtrat fecale	15	i.v.	1	40	"	"	R	"	"
		ser + filtrat fecale	16	i.p.	5	40	"	"	≠	fără modificări	ficat normal
		maritori	17	"	"	40	"	"	R	"	"

Legendă: ⊕ = Mort. ≠ = Sacrificat. R = Rezistă.

Tabelul nr. 1
Rezultate infecție experimentale la câțel cu material viral
recolat de la oameni bolnavi de hepatită epidemică

Nr. exp.	Număr câțel și vîrstă	Material viral folosit la inoculare	Număr mîrș, câțel	Căsa de inoculare	Cantitatea inoculată (ml)	Comportarea animalelor după inoculare				Modificări anatomo-patologice	Modificări histopatologice
						Durata observației (zile)	Evoluția curbei termice	Simptome clinice prezentate	Rezultat final		
I	6 câțel 25 zile	filtrat fecale bolnavi hepatită (15 ^a - 27 ^a zi de boală)	2	i.p.	3	21	puseu 39 ^o a 15 ^a zi	normal	⊕	bronhopneumonie	ficat normal
			1	i.p.	3	40	puseu 40 ^o a 29 ^a zi	"	≠	fără modificări	"
			3	i.p.	3	73	puseu 39 ^o a 10 ^a zi	"	R	"	"
		ser sanguin (4 ^a - 7 ^a zi de boală)	4	i.p.	0,5	11	normal	"	≠	fără modificări	ficat normal
			5	i.p.	0,5	13	"	"	≠	"	"
			6	i.p.	1	73	puseu 39 ^o - 40 ^o a 23 ^a zi	catar rino-conjunctival a 7 ^a zi	R	"	"
II	3 câțel 35 zile	suspensie ficat câțel nr. 1 (exp. I)	391	i.p. s.c.	2 1	32	puseu 39 ^o a 22 ^a zi	normal	R	"	"
			392	i.p. s.c.	2 1	32	normal	"	R	"	"
		marior	393	"	"	32	"	"	R	"	"
III	7 câțel 35 zile	filtrat fecale (10 ^a - 25 ^a zi de boală)	355	i.p. s.c.	2 1	15	puseu 39 ^o a 13 ^a zi	normal	≠	fără modificări	ficat normal
			356	i.p. s.c.	2 1	7	normal	"	⊕	bronhopneumonie	"
		ser sanguin (6 ^a - 25 ^a zi de boală)	396	i.p. s.c.	2 1	11	"	"	≠	fără modificări	"
			366	i.p. s.c.	2 1	32	"	"	R	"	"
			362	i.p. s.c.	1,5 0,5	21	puseu 39 ^o a 16 ^a zi	catar rino-conjunctival a 9 ^a zi	⊕	fără modificări	ficat normal
			370	"	"	21	normal	normal	≠	"	"
		mariori	371	"	"	32	"	"	R	"	"
IV	6 câțel 30 zile	ser sanguin (10 ^a - 20 ^a zi de boală)	10	IV	1,5	40	puseu 39 ^o a 10 ^a zi	normal	≠	zone congestie pulmonară	ficat normal
			12	IV	1,5	40	puseu 39 ^o a 10 ^a zi	"	R	"	"
		filtrat fecale	13	i.p.	6	40	normal	"	≠	fără modificări	ficat normal
		ser + filtrat fecale	15	i.v. i.p.	1 5	40	"	"	R	"	"
		mariori	16	"	"	40	"	"	≠	fără modificări	ficat normal
			17	"	"	40	"	"	R	"	"

Legendă: ⊕ = Mort. ≠ = Sacrificat. R = Rezultă.

Tabelul nr. 2

Număr exp.	Număr m. câștigătorilor folosiți	Materialul virulent folosit la inocularea de control	Numărul al câștigătorilor	Perioada de timp dintre inocularea virulentă și inocularea de control în H.C.C. (zile)	Cantitatea de virus inoculată (ml)	Comparația rezultatelor după infecția cu virus H.C.C.		Rezultat final	Concluzii: înălțarea prezienței indicatelor
						Boala clinică	Sindrom clinic		
I	2	suspensie triturată, filtrat cald infectat exp. H.C.C. 1%	3	73	s.c.	0,5	normal	sindrom hepatic enteronefritic	R ₊ incluzi
			6	73	"	1	"	sindrom entero-hepatic	R ₊ incluzi absente
II	3	"	331	32	"	0,5	puseu 40° 2 zile	sindrom hepatonefritic	⊕ numerase incluzi
			392	32	"	0,5	puseu 38° 0 zi	sindrom hepatonefritic	⊕ "
			333	32	"	0,5	puseu 41° 3 zile	sindrom hepatic enteric	⊕ "
III	2	"	366	32	"	0,5	puseu 40° 3 zile	sindrom hepatonefritic	⊕ "
			371	32	"	0,5	puseu 40° 4 zile	sindrom hepatic enteric	⊕ "
IV	3	"	12	40	"	1	puseu 40° 2 zile	sindrom hepatic enteric	⊕ "
			15	40	"	1	puseu 41° 2 zile	sindrom hepatonefritic	⊕ "
			17	40	"	1	puseu 41° 4 zile	ușor sindrom enteric	⊕ "
								R ₊ rare incluzi	

Legendă: ⊕ = Mort, ⊖ = Sacrificat, R₊ = Rezultat.

contagioase canine. Din cei 7 câței infectați cu virusul Rubarth, 5 au murit după 2-6 zile de la infecție, prezentând modificări anatomo- și histopatologice specifice hepatitei contagioase canine. Cei 2 câței care nu au murit au fost sacrificați, găsindu-se leziuni histopatologice specifice hepatitei contagioase canine.

Cei 3 câței care au servit ca martori de contact în experiențele de transmitere a virusului hepatitei epidemice umane, infectați ulterior cu virusul Rubarth, s-au îmbolnăvit și au murit prezentând semne clinice și modificări histopatologice caracteristice hepatitei contagioase canine.

CERCETĂRI SEROLOGICE

A. Pentru a verifica dacă virusul hepatitei epidemice inoculat la câței nu determină o boală inaparentă din punct de vedere clinic, care poate produce însă modificări decelabile prin examenele de laborator cunoscute în diagnosticul hepatitei epidemice, am efectuat dozarea activității aldolazei serice.

În acest scop am folosit 5 câței în vîrstă de 35 de zile, proveniți de la aceeași mamă, crescuți în aceleași condiții prin hrănire artificială. Înainte de infecția cu materialul virulent recoltat de la bolnavi de hepatită epidemică, câțelei au fost singerați de două ori la interval de 10 zile, pentru cercetarea activității aldolazei serice.

Ca și în experiențele anterioare, materialul virulent pentru inocularea câțelei a fost reprezentat de serul sanguin și filtratul steril bacteriologic din suspensia de fecale provenite de la bolnavi de hepatită epidemică, în diferite faze de evoluție a bolii. Inocularea s-a făcut pe cale intraperitoneală sau asociată cu calea intravenoasă.

La 5, 12 și 38 de zile după inocularea materialului virulent, câțelei au fost singerați pentru dozarea aldolazei serice. După ultima singerație, câțelei au fost sacrificați și cercetați anatomo- și histopatologic.

Pentru interpretarea justă a variației valorilor aldolazei serice, am folosit 2 câței martori, care au fost cercetați comparativ în toată perioada de experimentare.

Rezultatul variației valorilor aldolazei serice la câțelei inoculați cu material virulent de hepatită epidemică, comparativ cu câțelei martori, este redat în tabelul nr. 3.

După cum se constată din datele consemnate în acest tabel, rezultă că aldolaza serică înregistrează la câțelei normali valori medii cuprinse între 43,96 și 44,1. După inoculare, se constată o creștere a valorii medii la 58,08 (+14,12 față de normal), dar în același timp se constată și o creștere însemnată a valorii medii la câțelei martori pînă la 66,75 (+22,65 față de media înregistrată în perioada anterioară inoculării lotului experimental).

Prin cercetarea anatomo-histopatologică a câțelei inoculați cu material virulent de hepatită epidemică, cit și a martorilor, nu s-au înregistrat modificări morfohistopatologice hepatice.

Tabelul nr. 5

Rezultate valorilor albuminice la cefele inoculate experimental cu material viral recăutat de la oameni bolnavi de hepatită epidemică

Nr. anilor câtei vechită	Vârsta	Albumina serică într-un ml de inoculare		Măsurarea virului folosit la inoculare cefelor	Căsu de inoculare și doză	Valori albuminice serice din inoculare			Raportul valorilor albuminice serice înainte și după inoculare	Rezultatul inoculației celfelor Examen clinic și histopatologic
		Doza I	Doza II			la 5 zile	la 12 zile	la 38 zile		
1	35 zile	47,3	42,4	ser sanguin de la bolnavii de hep. epid.	1 p. 2,5 ml	—	51,5	24,5	38,0	— 6,8
2	"	27,1	—	filtrat fecale bolnavi de hep. epid.	1 p. 3,0 ml	51,2	33,3	46,7	44,4	+17,3
3	"	35,7	—	ser sanguin + filtrat fecale bolnavi hep. epid.	1 v. 1,5 ml 1 p. 2,0 ml	31,0	88,8	60,2	60,0	+24,3
5	"	61,1	30,4	"	1 v. 2,0 ml 1 p. 2,0 ml	—	89,4	38,2	64,4	+18,7
6	"	66,5	—	"	1 v. 1,5 ml 1 p. 2,0 ml	—	113,4	53,9	83,6	+18,1
Media	—	47,54	36,4	—	—	42,9	75,28	44,7	58,08	+14,12
4	35 zile	31,3	46,0	marior necrozat	—	65,6	87,9	59,0	70,8	+32,2
7	"	47,2	52,1	"	—	68,3	59,6	60,3	62,7	+13,1
Media	—	39,25	49,05	—	—	66,9	73,75	59,65	66,75	+22,65

Având în vedere rezultatele obținute, putem afirma că inocularea cefelor cu material virulent provenit de la oameni bolnavi de hepatită infecțioasă inframicrobiană nu determină modificări ale albuminei serice care ar putea servi drept criterii de diagnostic, cu atât mai mult cu cât, chiar la cefele normale se înregistrează variații destul de mari ale titrului albuminei.

Rezultatele obținute de noi sînt identice cu cele ale lui Liu-Chung-Pai (12), care constată aceeași variabilitate la cefele normale, cit și faptul că transaminaza și aldolaza serică nu prezintă modificări deosebite în cursul hepatitei contagioase canine (Rubarth).

B. În altă serie de cercetări, am căutat să stabilim dacă serul oamenilor bolnavi de hepatită epidemică conține anticorpi inhibo-hemaglutinanti față de virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth). Cercetările s-au făcut comparativ, cu serul cîinilor bolnavi de hepatită contagioasă canină (Rubarth) față de martori normali, reprezentați prin serul provenit de la cîini și oameni sănătoși.

Ca antigen am folosit supernatantul unei suspensii 1/10 din trituratul foarte fin de ficat de cățel infectat experimental cu virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth), care avea un titru hemaglutinant de 320—640 față de globulele roșii de găină. Ficatul folosit pentru antigen prezenta intense modificări morfopatologice specifice hepatitei contagioase canine, peste 50% din nucleii celulelor hepatice prezentînd incluzii.

S-a folosit de asemenea suspensia 0,5% hematii de găină în soluție cloruro-sodică izotonică.

Tehnica de lucru a fost cea indicată de Cajal și colaboratori (5) (6) pentru diagnosticul hepatitei epidemice umane.

S-au cercetat 50 de seruri de la oameni bolnavi de hepatită epidemică, recoltate în diferite faze de evoluție a bolii, 16 seruri recoltate de la cîini infectați experimental cu virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth) și 13 seruri recoltate de la cîini sănătoși.

Rezultatul cercetărilor asupra acțiunii inhibo-hemaglutinante a acestor seruri față de antigenul de hepatită contagioasă canină este înscris în tabelul nr. 4.

Din datele consemnate în acest tabel, se constată că din cele 50 de probe de ser provenite de la oameni bolnavi de hepatită epidemică, recoltate în diferite faze de evoluție a bolii, 33 (66%) au o acțiune de inhibare a hemaglutinării pînă la diluția de 1/80 și numai 17 seruri (34%) au acțiune inhibo-hemaglutinantă la diluția 1/160 (8 seruri) și 1/320 (9 seruri).

Cele 26 de seruri recoltate de la oameni sănătoși, folosite ca martore, nu au dovedit o activitate hemaglutino-inhibantă superioară diluției de 1/80.

Din cele 16 probe de seruri provenite de la cîinii bolnavi de hepatită contagioasă canină (Rubarth), 15 (93,7%) au avut o acțiune inhibo-hemaglutinantă pînă la diluția de 1/80 și numai una (6,3%) pînă la diluția de 1/320.

Cele 13 probe de ser provenite de la cîinii sănătoși au avut o acțiune hemaglutino-inhibantă pînă la diluția de 1/40.

Tabelul nr. 4

Acțiunea hemaglutinativă a serurilor gravite de la oameni bolnavi de hepatită epidemică și de la câini bolnavi de hepatită contagioasă (tabelul nr. 4) - acțiunea de aglutinare a serurilor

Suspense 0,5% hematii de găină în soluție citro-sodică izotonică												
superficient suspensie 1/10 din focar de cîini infectați experimental cu virusul hepatită contagioasă canină (Rubarth)												
Oginda serului din care s-a extras serul în raport cu debutul bolii	Moment recoltării serului în raport cu debutul bolii	Numărul serurilor corectate	1/1	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	
ser sângiu recoltat de la oameni bolnavi de hepatită epidemică	1-5 zile	4	-	1	2	1	-	-	-	-	-	
	6-10 "	5	-	-	-	-	2	1	2	-	-	
	11-15 "	6	-	-	1	2	1	1	1	-	-	
	16-20 "	3	-	-	-	1	2	-	-	-	-	
	21-30 "	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
	debutul bolii necunoscut	14	-	1	-	6	2	3	2	-	-	
ser sângiu recoltat de la oameni sănătoși	convalescență	17	1	-	3	4	2	3	4	-	-	
	total	50	1	2	7	14	9	8	9	-	-	
	-	26	1	8	12	4	1	-	-	-	-	
ser sângiu recoltat de la câini bolnavi de hepatită contagioasă canină (Rubarth)	1-5 zile	2	1	-	1	-	-	-	-	-	-	
	6-10 "	7	-	-	1	4	2	-	-	-	-	
	11-20 "	7	-	-	-	-	2	4	-	1	-	
	total	16	1	-	2	6	6	-	1	-	-	
ser sângiu recoltat de la câini sănătoși	-	13'	4	3	2	4	-	-	-	-	-	
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Suspensie 0,5% hemati de găină în soluție electro-solubilă izotonică
Supernatant suspensie 1/10 din fiert de câini infectat experimental cu virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth)

DISCUȚII

Prin cercetările efectuate s-a constatat că virusul hepatitei epidemică (virus nehemaglutinant), recoltat de la bolnavi în perioada 1958-1959 nu poate fi transmis la câine în vîrstă de 25-35 de zile. Inocularea materialului virulent pe căi diferite și în doze variate nu produce îmbolnăvirea clinică și nici modificări morfopatologice hepatice care ar putea demonstra prezența și multiplicarea virusului. De asemenea nu se constată, în urma infecției experimentale a câinilor, modificări în activitatea enzimatică a ficatului, marcate prin variații în titrul aldolazei serice, care ar putea traduce tulburările metabolismului hepatic ca o consecință a unei infecții virotice hepatotrope.

Inocularea materialului virulent de hepatită epidemică la câine nu este urmată de o restructurare imunobiologică față de virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth), deoarece acești câini s-au dovedit a fi tot așa de sensibili la infecția cu virusul Rubarth ca și câinii normali. Foarte interesante sînt rezultatele obținute privind acțiunea inhibo-hemaglutinantă a serurilor provenite de la oamenii bolnavi de hepatită epidemică față de antigenul Rubarth, în sensul că peste 50% din acestea inhibă activitatea hemaglutinantă a virusului Rubarth în diluții variind între 1/80 și 1/320, spre deosebire de serurile recoltate de la oameni normali, care au o acțiune hemaglutino-inhibantă pînă la diluția de 1/80.

O situație similară se constată și la serurile provenite de la câinii bolnavi de hepatită contagioasă canină în raport cu serul cinilor normali.

Prezența unui inhibitor al activității hemaglutinante a virusului Rubarth în serul oamenilor bolnavi de hepatită epidemică concordă cu constatările lui Martin (15), care găsește anticorpi sensibilizați și neutralizați față de virusul Rubarth în proporție de 20-25% la oamenii sălătoși din Casablanca și Dakar. În cazul citat, autorul presupune că prezența în serul uman a anticorpilor antihepatită contagioasă canină ar fi consecința unei infecții inaparente a acestora cu virusul Rubarth.

Rezultatele obținute de noi înfirmă părerea lui Martin, deoarece se constată în mod clar că serul oamenilor bolnavi de hepatită epidemică prezintă o activitate hemaglutino-inhibantă evident mărită față de virusul Rubarth, în comparație cu serurile oamenilor normali. În acest caz presupunem că mărirea activității hemaglutino-inhibante a serurilor oamenilor recuți prin hepatita epidemică față de virusul Rubarth ar fi produsă de un inhibitor paraspecific, comparabil cu cel din serul cinilor trecuți prin hepatita contagioasă canină.

CONCLUZII

1. Prin inocularea pe cale intravenoasă și intraperitoneală, la câine în vîrstă de 25-35 de zile, a serului sanguin și a suspensiei de fecale recoltate de la oameni bolnavi de hepatită epidemică, nu s-a putut obține transmiterea bolii.

2. Căței infectați experimental, sacrificați între a 11-a și a 40-a zi după inoculare, nu prezintă modificări morfolopatologice hepatice care ar putea traduce prezența și multiplicarea virusului hepatitei epidemice umane.

3. Testul aldolazei serice la căței inoculați cu material virulent de hepatită epidemică umană nu înregistrează variații care ar putea indica prezența unor tulburări funcționale hepatice.

4. Inocularea cățelilor cu material virulent de hepatită epidemică umană nu le modifică sensibilitatea față de infecția ulterioară cu virusul hepatitei contagioase canine (Rubarth).

5. Serul omenilor bolnavi de hepatită epidemică are o activitate hemaglutinoinhibantă mărită față de virusul Rubarth, comparabilă cu aceea a serului cîinilor bolnavi de hepatită contagioasă canină (Rubarth).

Institutul de Infamicrobiologie
al Academiei R.P.R.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ВИРУСОМ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА ЧЕЛОВЕКА И ВИРУСОМ КОНТАГИОЗНОГО ГЕПАТИТА СОБАКИ (РУБАРТ)

РЕЗЮМЕ

При внутривенном и внутрибрюшинном введении щенкам в возрасте 25—35 дней кровяной сыворотки и взвеси фекалий от людей больных эпидемическим гепатитом, авторам не удалось получить передачу болезни.

Патогистологическое исследование щенят, забитых между 11 и 40-м днем после инокуляции не выявило никаких патоморфологических печеночных изменений.

Тест сывороточной алдотазы у щенят, инокулированных вирулентным материалом человеческого эпидемического гепатита, не отмечает вариаций, могущих указать на наличие печеночных функциональных расстройств.

Инокуляция щенят вирусом гепатита человеческого материала не изменяет их чувствительности по отношению к дальнейшей инфекции вирусом контактного гепатита собаки (Рубарт).

Сыворотка людей, больных эпидемическим гепатитом, обладает повышенной гемоглутиноингибирующей деятельностью по отношению к вирусу Рубарта, сравниваемую с деятельностью сыворотки собак, больных собачьим контактным гепатитом (Рубарт). Авторы считают, что в данном случае речь идет о параспецифическом ингибиторе гемоглутинирующей деятельности вируса Рубарта.

RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR LE RAPPORT ENTRE LE VIRUS DE L'HEPATITE EPIDEMIQUE HUMAINE ET CELUI DE L'HEPATITE CONTAGIEUSE CANINE (RUBARTH)

RÉSUMÉ

Par suite de l'inoculation de chiots âgés de 25 à 35 jours, par voie veineuse et péritonéale, avec du sérum sanguin et une suspension de matières fécales provenant de malades d'hépatite épidémique, les auteurs n'ont pas obtenu la transmission de la maladie.

L'examen histo-pathologique pratiqué sur les chiots, sacrifiés entre le 11^e et le 40^e jour qui suit l'inoculation, ne révèle aucune modification morpho-pathologique du foie.

Le test de l'aldolase sérique, chez les animaux inoculés avec des produits virulents d'hépatite épidémique humaine, n'enregistre pas de variations indicatrices de troubles fonctionnels hépatiques. L'inoculation des produits virulents hépatiques humains aux chiots ne modifie pas leur sensibilité à l'infection ultérieure par le virus de l'hépatite contagieuse canine (de Rubarth).

Le sérum des sujets atteints d'hépatite épidémique manifeste une activité d'inhibition de l'hémo-agglutination, à l'égard du virus de Rubarth, accrue, comparable à celle du sérum des chiots atteints d'hépatite contagieuse canine. Les auteurs estiment qu'il s'agit d'un inhibiteur paraséologique de l'activité hémo-agglutinante du virus de Rubarth.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSON T. T. a. TULNIUS S., Acta med. scand., 1938, 95, 497.
2. BRION A., GORET P. et FONTAINE M., Congrès Int. de Path. Infectieuse, Lyon, 1956.
3. BECH V., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1959, 100, 1, 135.
4. CAJAL N., Diagnosticul de laborator al infamicrobiologiei umane, Ed. Acad. R.P.R., 1958, 533.
5. CAJAL N., MATEESCU S. și LISSIEVICI E., Comunicările Acad. R.P.R., 1951, 1, 8, 817.
6. CAJAL N., MATEESCU S., POPESCU G. și CEPLAESU M., Studii și cercet. infamicrobiol. microbiol. parazit., 1953, 5, 1—2, 67.
7. DRESEL E. G., MEDING B. u. WEINER E., Z. Immunforsch., 1943, 103, 129.
8. HERZBERG K., Klin. Wochr., 1943, 22, 676.
9. ХОДУКНИН Н. Н. и КАЛКОВИЧ Л. А., Инфекционная жельма, Ташкент, 1947.
10. HAAGEN E. a. WYWIORSKI-SCHERLE K., Arch. Hyg., 1950, 133, 201.
11. KIMURA R. a. HOTA S., Acta Sch. med. Univ. Kioto, 1952, 30, 133.
12. LIU-CHUNG-PAI, Cercetări comparative și dinamice asupra valorii reacției transaminazelor, aldolazei serice și a albastrului de metilen în diagnosticul hepatitei epidemice umane, Autorizată la dizertație, I.M.F. București, 1960.
13. MOCALLUM O. F. a. MILES J., Lancet, 1946, 1, 3.
14. MARTIN L. A. et STERNE J., Maroc médical, 1951, 30, 321.
15. MARTIN L. A., Maroc médical, 1955, 34, 938.

16. MORSTEINOVA D., SZANTO J., Bratislavske Lek. Listy., 1955, 35, 6, 327.
17. NICOLAU S., RUGE H., DUMITRESCU-POPOVICI I., MOTOC A., PORTOCALĂ R. și BILBIS V., Rev. Sanit. Milit., 1944, 6, 6.
18. NICOLAU Ș.T. S. și CAJAL N., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, 6, 3-4, 325.
19. PELESIER A. et LUMARET R., Bull. Soc. Path. exot., 1944, 42, 52.
20. PRDMAYER K. A. u. STOCKER E.M., Z. Hyg. InfektKr., 1958, 145, 2, 181.
21. ШИВЛЯДЗЕ К. А., Совет. мед., 1956, 3, 13.
22. ТЕРСКИХ И. И., Тракт. архив, 1949, 6, 29.
23. VERLINDE D. J., Med. Tij. Geneesk., 1949, 90, 1309.

CERCETĂRI EXPERIMENTALE PRIVIND IMUNIZAREA ACTIVĂ CONTRA PNEUMONIEI ENZOOTICE INFRAMICROBIENE A PORCILOR

DE

C. SURDAN și GH. ȘORODOC

În două lucrări anterioare, Surdan și colaboratori (1) (2) au demonstrat prezența și gradul de extindere a pneumoniei enzootice inframicrobiene în crescătoriile de porci din țară, cit și unele caractere ale virusului pe care l-au izolat și l-au cultivat în sacul vitelin al embrionului de găină.

Având în vedere că până în prezent nu există un mijloc de profilaxie specifică contra acestei boli și că încercările de imunizare activă făcute de Harnach (3) cu mai multe formule de vaccin nu au dat rezultate mulțumitoare după cum afirmă Niznansky (4) și Beweridge (5), am efectuat o serie de cercetări în această problemă, folosind tulpinile de virus ale pneumoniei enzootice izolate în țară.

Pentru alegerea căii de imunizare am folosit experiența câștigată de imunologie în imunizarea activă antigripală la om.

Burnet (6), Smorodincev și Cealkina (7), Nicolau (8), Sokolov (9) și Derevici (10), subliniind rezultatele foarte bune obținute prin administrarea vaccinului antigripal pe cale respiratorie, opiniază că în dezvoltarea procesului de imunogeneză intervin aceiași factori de apărare, strins legați de organul receptiv ca și în infecția naturală.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru obținerea unui vaccin contra pneumoniei enzootice inframicrobiene a porcilor am folosit tulpinile de virus „Dadu” și „Giulești” izolate la noi în anul 1958 și întreținute prin cultivare în sacul vitelin al embrionului de găină.

Ca material antigenic s-au folosit membranele sacilor vitelini recoltate de la ouăle embrionete infectate cu virusul de ovocultură (pasajul 16 și 17), moarte în a 4-a—a 7-a zi după inoculare și embrionii care prezentau leziuni hemoragice și hepatice. Fiecare membrană a fost controlată prin amprente colorate după metoda Machiavello pentru prezența corpusculilor elementari.

Sacii vitelini recoltați sterili sint goliți de vitelus și spălați de 2-3 ori cu soluție cloruro-sodică izotonică până la îndepărtarea completă a vitelusului. Astfel preparate, membranele sacilor vitelini și embrionii cu leziuni sint păstrate la congelator (-20°C) până la folosire.

După cîntărire, materialul virulent este triturat foarte fin într-un triturator electric, adăugîndu-se treptat soluție cloruro-sodică izotonică cu pH 7,4 pentru obținerea unei suspensii 10%.

La suspensia astfel preparată se adaugă tampon fosfat 10% în proporție de 5% și tampon glicocol în proporție de 1%, pentru a se obține un pH final în jurul lui 7,4.

În cele două formule de vaccin experimentate, suspensia virulentă tamponată a fost formată 0,05% și respectiv 0,1% și menținută la 36°C timp de 24 de ore, după care s-a determinat pH-ul final, conținutul în formol liber și substanța uscată.

Controlul sterilității vaccinului s-a făcut prin însămînțări pe medii aerobe și anaerobe și pentru fungi.

Controlul nocivității s-a făcut prin inocularea subcutanată a vaccinului în doză de 0,5 ml la șoarecii albi și de 2 ml la cobai.

Controlul inocuității s-a făcut prin inocularea a 0,2 ml vaccin diluat 1/25 și 1/50 în sacul vitelin al ouilor embrionate în vîrstă de 7 zile, comparativ cu aceeași doză și aceeași diluție din suspensia virulentă neactivată.

Verificarea activității imunizante a vaccinurilor s-a făcut pe purceli în vîrstă de 5 săptămîni, obținuți din scroafe sănătoase, izolați de la mame imediat după fătare și crescuți prin hrănire artificială în condiții de indemititate față de o eventuală contaminare cu acest virus.

Vaccinarea purcelor s-a făcut pe cale respiratorie în două reprize la 7 zile interval, folosindu-se un aparat pentru aerosoli. Vaccinul a fost diluat cu soluție cloruro-sodică izotonică mare. La ambele vaccinări, doza de vaccin diluat administrată a fost de aproximativ 5 ml.

Pentru administrarea aerosolilor pe cale respiratorie s-a folosit o mască de față confecționată de noi, care se aplică etanș pe capul purcelului, astfel că acesta era obligat să inhaleze aerul cu aerosoli de vaccin timp de aproximativ un minut.

Purcelii vaccinați au fost cazați în cuști, la un loc cu purcelii nevaccinați care au servit drept martori de control.

Deoarece metodele serologice nu dau rezultate în testarea imunizării contra pneumoniei enzootice inframicrobiene a porcilor, am folosit metoda biologică a infecției de control și cercetarea anatomo-patologică comparativă.

După 20 de zile de la ultima vaccinare, s-a sacrificat un purcel vaccinat și un martor de control pentru cercetări anatomo-histopatologice. Purcelii vaccinați și celălalt martor de control au fost supuși infecției de control cu o suspensie de triturat de pulmon de purcel infectat experimental cu virusul pneumoniei, sterilă din punct de vedere bacterian. Cel doi martori normali au fost infectați cu virusul de ovocultură, care a servit la prepararea vaccinului.

În ambele cazuri infecția s-a făcut prin insulație intranasală sub narcotă.

După 14 zile de la infecția de control, purcelii vaccinați și martorii au fost sacrificați prin singurare la alb și cercetați anatomo- și histopatologic. Pentru a avea o privire de ansamblu, din fiecare pulmon s-au recoltat mai multe porțiuni din toți lobi, din care s-au făcut secțiuni seriate.

REZULTATE

Vaccinul preparat după metoda descrisă se prezintă ca un lichid opalescent de culoare gri-albicioasă, care nu sedimentează. Densitatea este de 1,0027 și pH-ul final 7,4. Formolul liber determinat cu soluția apoasă de dimidionă 0,5%₁₀₀ este în cantitate de 0,00639 g % la vaccinul format 0,05% și de 0,01258 g % la cel format 0,1%. Proporția substanței uscate, reprezentată printr-un reziduu foarte fin, este de 0,1980 g %.

Ambele formule de vaccin nu mai omooară ouăle embrionate dacă sint inoculate în sacul vitelin în doză de 0,2 ml din diluția 1/25 și 1/50. Ouăle martore inoculate pe aceeași cale și cu aceeași doză din diluția 1/50 a

suspensiei virulente neactivate mor în proporție de 80%, prezentînd modificări morfopatologice specifice și corpusculi elementari.

Vaccinul este steril din punct de vedere bacteriologic și lipsit de nocivitate pentru șoarecii albi și cobai.

Vaccinarea purcelor pe cale respiratorie prin aerosoli nu determină reacții locale sau generale în timpul vaccinării sau după aceasta, animalele ne prezentînd devieri de la normal.

Rezultatul comportării purcelor după vaccinare și după infecția de control este redat în tabelul nr. 1.

Din datele înscrise în acest tabel rezultă că administrarea pe cale respiratorie, sub formă de aerosoli, a vaccinului contra pneumoniei inframicrobiene a porcilor, format 0,05%, nu produce modificări anatomo-patologice macroscopice pulmonare. Cercetarea histologică seriată a diferitelor zone din pulmon arată prezența unor zone de reacție hiperplazică a septurilor interalveolare, circumscrise numai la nivelul lobilor apicali și cardiaci (purcel nr. 126, sacrificat la 20 de zile după ultima vaccinare) (fig. 1).

Purcelul nr. 130, vaccinat pe cale respiratorie prin aerosoli cu vaccinul format 0,05% și sacrificat la 14 zile după infecția de control, prezintă macroscopic focare de pneumonie lobulară în lobi apicali și leziuni microscopice de bronhopneumonie limfocitară și edem interalveolar diseminate sub formă de insule, în special în lobi apicali și cardiaci (fig. 2).

Purcelii nr. 128 și 129, vaccinați pe cale respiratorie prin aerosoli cu vaccinul format 0,1% și sacrificați la 14 zile după infecția de control, nu prezintă modificări anatomo-patologice macroscopice pulmonare. Cercetarea histopatologică seriată a diferitelor porțiuni din pulmon pune în evidență prezența unor zone de reacție a pereților alveolari cu infiltrație edematoasă în septuri și discrete infiltrații rondooculare. Nu s-au constatat procese degenerative ale epiteliului bronhic sau infiltrații celulare peribronhiale (fig. 3).

Purcelul nr. 127 (martor de control), sacrificat după 34 de zile de la vaccinare cu purcelii vaccinați, nu prezintă modificări anatomo-patologice la nivelul pulmonului, ceea ce demonstrează că purcelii vaccinați nu au eliminat virusul pneumoniei enzootice după vaccinare (fig. 4).

Purcelul nr. 131 (martor de control), sacrificat la 14 zile după infecția de control, prezintă numeroase focare de pneumonie lobulară în lobi apicali și cardiaci și leziuni microscopice întinse de bronhopneumonie infiltrativă limfocitară, atât în zonele cu modificări macroscopice cit și în cele aparent sănătoase (fig. 5).

Purcelii nr. 132 și 133 (martori normali), infectați cu virusul de ovocultură care a fost folosit la prepararea vaccinului, prezintă stare febrilă și semne clinice de bronhopneumonie. Sacrificați la 12 și respectiv 16 zile după infecția de control, prezintă focare masive de bronhopneumonie în lobi apicali și cardiaci și focare lobulare diseminate în lobi toracici. Histopatologic se constată leziuni întinse de bronhopneumonie, cu infiltrație masivă limfocitară și reacție hiperplazică conjunctivă interlobulară (fig. 6).

56

57

Tabela nr. 1

Rezultatul cercetărilor experimentale de imunizare activă a purcelor contra pneumoniei enzootice intramicrobiene prin viruși de avicultură formulată

Formula de vaccin cercetată							Nr. de purceli folosiți și vîrstă	Metoda și tehnica de vaccinare	Doza de vaccin folosită la I-a și a II-a vaccinare	Nr. mîsur. al purcelilor	Comportarea purcelilor după vaccinare	Timpul dintre vaccinări și infecția de control	pneumoniile cauzate de virusul de ovocultură formulat				Rezultate finale
Material virulent folosit la infecția de control							Comportarea purcelilor după infecția de control	Timpul dintre infecția de control și sacrificare	Modificări anatomo-patologice pulmonare		Rezultate finale						
									Macroscopic	Microscopie Nr. secțiuni cercetate		Modificări constatate					
Suspensie 10% membrane sac vitelin + embrioni, formulată 0,05% și inactivată 24 ore la 36°C	2 5 săptăm.	aerosoli, două administrări la 7 zile interval	I – 5 ml vaccin diluat 1/10	130	normal	20 zile	suspensie virulentă pulmonară instilată intranasal	normal	14 zile	zone de pneumonie lobulară în lobii apicali	14	insule de bronhopneumonie cu infiltrat limfocitar și edem interalveolar	focare discrete bronhopneumonie				
			II – 5 ml vaccin diluat 1/5	126	normal	20 zile	sacrificat la 20 zile după vaccinare pentru cercetări anatomo-histopatologice	aspect normal	12	rare zone de îngroșare a pereților alveolari	normal						
Suspensie 10% membrane sac vitelin + embrioni, formulată 0,1% și inactivată 24 ore la 36°C	2 5 săptăm.	aerosoli, două administrări la 7 zile interval	I – 5 ml vaccin diluat 1/10	128	normal	20 zile	suspensie virulentă pulmonară instilată intranasal	normal	14 zile	aspect normal	14	foarte rare zone de îngroșare a pereților alveolari	rezistă				
			II – 5 ml vaccin diluat 1/5	129	normal	20 zile	idem	normal	14 zile	aspect normal	14	foarte rare zone de îngroșare a pereților alveolari	rezistă				
Formula de vaccin cercetată							Nr. de purceli folosiți și vîrstă	Metoda și tehnica de vaccinare	Doza de vaccin folosită la I-a și a II-a vaccinare	Nr. mîsur. al purcelilor	Comportarea purcelilor după vaccinare	Timpul dintre vaccinări și infecția de control	Modificări anatomo-patologice pulmonare		Rezultate finale		
Material virulent folosit la infecția de control și calea de infecție							Comportarea purcelilor după infecția de control	Timpul dintre infecția de control și sacrificare	Modificări anatomo-patologice pulmonare		Rezultate finale						
									Macroscopic	Microscopie Nr. secțiuni cercetate		Modificări constatate					
Martori de contact	2 5 săptăm.			131	34 zile	normal	suspensie virulentă pulmonară instilată intranasal	normal	14 zile	numeroase zone de pneumonie lobulară în lobii apicali și cardiaci	12	zone întinse de bronhopneumonic cu infiltrat limfocitar	bronhopneumonie				
				127	34 zile	normal	sacrificat după 34 zile de coabitare cu purceli vaccinați, pentru cercetări anatomo-histopatologice	aspect normal	12	normal	normal						
Martori normali cazați separat	2 10 săptăm.			132	0	—	suspensie 10% membrane viteline + embrioni, instilație intranasală	nu s-a febril, - 40° la 6 zile după inoculare; dispnee	12 zile	bronhopneumonie masivă lobii apicali	10	zone întinse de bronhopneumonie cu infiltrate masivă limfocitar	bronhopneumonie				
				133	0	—	idem	nu s-a febril - 40° la 5 zile după inoculare; dispnee	16 zile	bronhopneumonie masivă lobii apicali și cardiaci + focare lobulare diseminate în lobii toracici	10	bloc bronhopneumonic cu infiltrate masivă limfocitar	bronhopneumonie				

Din datele expuse rezultă că administrarea la purceii în vîrstă de 5 săptămîni pe cale respiratorie, sub formă de aerosoli, a virusului de ovocultură al pneumoniei enzootice inframicrobiene a porcilor inactivat prin acțiunea formolului 0,05% sau 0,1% și prin temperatura de 36°C timp de 24 de ore, conferă o stare de rezistență specifică față de infecția ulterioară cu virusul patogen.

DISCUȚII

În încercările de imunizare activă contra pneumoniei enzootice inframicrobiene a porcilor am folosit purceii în vîrstă de 5 săptămîni, deoarece în condițiile de crescătorie aceasta este vîrsta la care de obicei se produce infecția naturală.

Am ales calea respiratorie pentru administrarea vaccinului, deoarece aceasta corespunde căii naturale de pătrundere a virusului în organism. Considerăm că numai pe această cale antigenul vaccinal poate să provoace o excitație adecvată unui răspuns imunogen activ, cu atât mai mult cu cît la vîrsta foarte tînără la care trebuie să se execute în acest caz imunizarea, reactivitatea organismului este imperfectă.

Deoarece în cercetări anterioare am constatat că virusul pneumoniei enzootice de ovocultură nu și-a modificat activitatea patogenă pentru purceii chiar după 10 treceri pe oul embrionat, pentru a-l atenua, am folosit tratarea cu formol în proporție de 0,05% sau 0,1% și acțiunea căldurii la 36°C timp de 24 de ore.

Faptul că virusul atenuat transformat în vaccin, administrat la purceii crescuți în condiții speciale, pe cale respiratorie sub formă de aerosoli produce la nivelul pulmonului modificări microscopice zonale de îngroșare a septurilor alveolare și discrete infiltrații rondoceleulare ne face să considerăm că virusul atenuat se multiplică, producînd o infecție în miniatură, care se soalează cu instalarea stării de imunitate.

Cercetările experimentale, efectuate de noi pe un număr mic de animale, demonstrează totuși că prin metoda folosită se poate obține un vaccin activ pentru combaterea pneumoniei enzootice inframicrobiene a porcilor.

Aceste cercetări reprezintă stadiul preliminar al studiului întreprins de noi în această problemă. Verificarea acestei metode de vaccinare urmează să se facă în condiții de teren, pe un număr mai mare de animale care trebuie urmărite și controlate în timp.

CONCLUZII

1. Pentru imunizarea activă a porcilor contra bronhopneumoniei enzootice inframicrobiene s-au experimentat două formule de vaccin obținute din virusul de ovocultură inactivat prin formol 0,05% și 0,1% și prin temperatura de 36°C timp de 24 de ore.

2. Ca material antigenic s-au folosit membranele sacilor vitelini ai embrionilor cu leziuni specifice, morți între a 4-a și a 7-a zi de la inoculare.

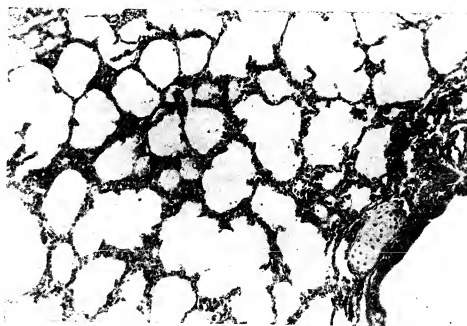


Fig. 1. — Purcel nr. 126, vaccinat prin aerosoli cu vaccinul formolat 0,05%. Pulmon: reacție postvaccinală tradusă prin zone de îngroșare a septurilor inter-alveolare, însoțită de discretă infiltrație limfocitară. Col. Masson. Ob. 3, oc. 10.

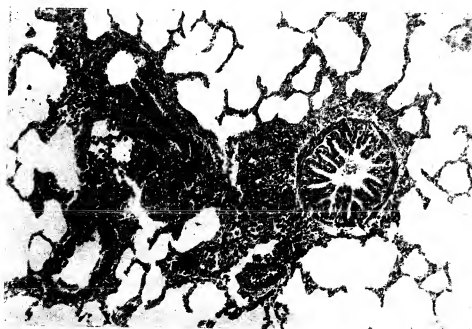


Fig. 2. — Purcel nr. 130, vaccinat prin aerosoli cu vaccinul formolat 0,05%. Sacrificat la 14 zile după infecția de control. Pulmon: insule delimitate de bronho-pneumonie infiltrativă limfocitară. Col. Masson. Ob. 3, oc. 10.

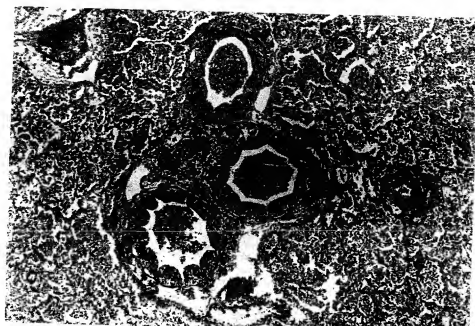


Fig. 6. — Purcel nr. 133, martor normal. Infectat cu virusul de ovocultură folosit la prepararea vaccinului. *Pulmon*: bronhopneumonie infiltrativă limfocitară. Col. Masson. Ob. 3, oc. 10.

3. Pentru stabilirea valorii imunogene s-au folosit porcei în vîrstă de 5 săptămîni, izolați de la seroafe în momentul fătării și crescuți artificial, în condiții de indemnitate față de virusul pneumoniei enzootice porcine.

4. Vaccinul obținut, diluat 1/25 și 1/50, nu omoară embrionii de găină dacă se inoculează intravitelin în doză de 0,2 ml, este steril bacteriologic și nu este nociv pentru șoarecii albi și cobai.

5. Vaccinarea porceilor s-a făcut pe cale respiratorie prin aerosoli, în două administrări la 7 zile interval, cu câte o doză de aproximativ 5 ml vaccin diluat 1/10 și 1/5. Vaccinarea nu produce reacții locale sau generale.

6. Stabilirea valorii imunogene s-a făcut prin infecția de control cu o suspensie 1/10 virus nativ de porc, administrat sub narcoză pe cale intranasală, la 20 de zile după ultima vaccinare.

7. Sacrificarea porceilor la 14 zile de la infecția de control și cercetarea lor anatomo- și histopatologică demonstrează că porceii vaccinați prezintă discrete modificări microscopice pulmonare, reprezentate prin zone de îngroșare a septurilor interalveolare și slabă infiltrație limfocitară, spre deosebire de martori, care prezintă intense modificări anatomo-histopatologice pulmonare, specifice pneumoniei enzootice.

8. Pe baza rezultatelor obținute considerăm că vaccinul contra pneumoniei enzootice inframicrobiene a porceilor format 0,1%, preparat de noi, trebuie verificată în condițiile terenului, pe un număr mai mare de animale.

*Institutul de inframicrobiologie
al Academiei R.P.R.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ АКТИВНОЙ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСНОЙ ЭНЗООТИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ СВИНЕЙ

РЕЗЮМЕ

Авторы экспериментально изучали две формулы вакцины против вирусной пневмонии свиней, изготовленной из овокультурального вируса (оболочки желточных мешков и зародышей, инактивированные формалином (0,05 и 0,1%) и нагревом до 36° С в течение 24 часов).

Для определения иммуногенной деятельности пользовались исключительно выращенными поросятами, не болевшими вирусной пневмонией.

Вакцинация поросят производилась дыхательным путем при помощи аэрозолей в два приема с перерывом в 7 дней дозой примерно в 5 мл вакцины, разведенной 1/10 и 1/5.

Путем патологоанатомических исследований было установлено, что у вакцинированных поросят, забитых на 14-й день после контрольной

инфекции, отмечаются лишь незначительные легочные изменения в то время как у контрольных животных наблюдаются массивные макро- и микроскопические легочные поражения, характерные вирусной инфекционной бронхопневмонии.

que des altérations pulmonaires discrètes, alors que les goretts témoins présentent des lésions pulmonaires macro- et microscopiques, intenses, caractéristiques de la broncho-pneumonie infectieuse à virus.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 4. — Поросенок № 126, вакцинированный при помощи аэрозолей 0,05% формалиновой вакцины. Легкое: поствакцинальная реакция, состоящая из участков утолщения междольковых перегородок и незначительной лимфоцитарной инфильтрации. Окраска по Массону. Об. 3. Ок. 10.

Рис. 2. — Поросенок № 130, вакцинированный при помощи аэрозолей 0,05% формалиновой вакцины. Забит на 14-й день после контрольной инфекции. Легкое: ограниченные участки лимфоцитарной инфильтративной бронхопневмонии. Окраска по Массону. Об. 3. Ок. 10.

Рис. 3. — Поросенок № 129, вакцинированный при помощи аэрозолей 0,1% формалиновой вакцины. Забит на 14-й день после контрольной инфекции. Легкое: участковая гипертрофическая реакция междольковых перегородок и весьма незначительная лимфоцитарная инфильтрация. Окраска по Массону. Об. 3. Ок. 10.

Рис. 4. — Поросенок № 127, контактный контроль. Забит на 24-й день со дня соотельства с вакцинированными поросятами. Легкое: нормальный аспект. Окраска по Массону. Об. 3. Ок. 10.

Рис. 5. — Поросенок № 131, контактный контроль. Забит на 14-й день после контрольной инфекции. Легкое: лимфоцитарная инфильтративная бронхопневмония. Окраска по Массону. Об. 3. Ок. 10.

Рис. 6. — Поросенок № 133, нормальный контроль. Инфицированный он культуральным вирусом, служащим для изготовления вакцины. Легкое: лимфоцитарная инфильтративная бронхопневмония. Окраска по Массону. Об. 3. Ок. 10.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'IMMUNISATION ACTIVE CONTRE LA PNEUMONIE ENZOOTIQUE À VIRUS DES PORCS

RÉSUMÉ

Les auteurs ont essayé deux formules de vaccin contre la pneumonie à virus des porcs. Ces vaccins sont préparés à partir du virus d'ovoculture (membranes de sacs vitellins et embryons), inactivé au formol à différentes concentrations (0,05 et 0,1%), ainsi que par une température de 36°C pendant 24 heures.

La valeur immunogène du vaccin a été établie sur des goretts nourris artificiellement et indemnes de pneumonie à virus.

Les goretts ont été vaccinés par voie respiratoire (aérosols), à deux reprises, à 7 jours d'intervalle; la dose employée a été d'environ 5 ml de vaccin, dilué au 1/10^e et au 1/5^e.

Les recherches anatomo-pathologiques ont établi que les animaux vaccinés, et sacrifiés 14 jours après l'infection de contrôle, ne présentent

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Goret № 126, vacciné par des aérosols de vaccin formolé à 0,05%. Poumon: réaction post-vaccinale, se traduisant par des zones d'épaississement des parois interalvéolaires accompagnées de discrètes infiltrations lymphocytaires. Col. Masson. Ob. 3, oc. 10.

Fig. 2. — Goret № 130, vacciné par des aérosols de vaccin formolé à 0,05%. Sacrifié 14 jours après l'infection de contrôle. Poumon: flots délimités de broncho-pneumonie infiltrative lymphocytaire. Col. Masson. Ob. 3, oc. 10.

Fig. 3. — Goret № 129, vacciné par des aérosols de vaccin formolé à 0,1%. Sacrifié 14 jours après l'infection de contrôle. Poumon: zones de réaction par hypertrophie des parois interalvéolaires, infiltration lymphocytaire très discrète. Col. Masson. Ob. 3, oc. 10.

Fig. 4. — Goret № 127, témoin de contact. Sacrifié au bout de 24 jours de cohabitation avec les goretts vaccinés. Poumon: aspect normal. Col. Masson. Ob. 3, oc. 10.

Fig. 5. — Goret № 131, témoin de contact. Sacrifié 14 jours après l'infection de contrôle. Poumon: broncho-pneumonie infiltrative lymphocytaire. Col. Masson. Ob. 3, oc. 10.

Fig. 6. — Goret № 133, témoin normal. Infecté au virus d'ovoculture employé à la préparation des vaccins. Poumon: broncho-pneumonie infiltrative lymphocytaire. Col. Masson. Ob. 3, oc. 10.

BIBLIOGRAFIE

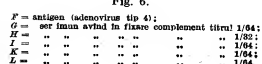
1. C. SURDAN, V. CARAMAN, A. BERCAN și GH. ȘORODOC, Comunicare prezentată la ședința de comunicări a Inst. de cercetări din Ministerul Agriculturii și Silviculturii, februarie 1959.
2. C. SURDAN și GH. ȘORODOC, Studii și cercet. Infamicrobiol., 1960, 11, 1, 149.
3. R. HARNACH, Zooprofilassi, 1958, 13, 4, 269.
4. F. NIZANSKY, Mschr. f. Veterinärmed., 1957, 19, 541.
5. W. L. B. ERWERTIDGE, Schweiz. Arch. Tierheilk., 1958, 100, 10, 525.
6. F. M. BURNETT, Brit. J. exp. Path., 1957, 18, 37 și 1958, 19, 388.
7. A. A. СМОРОДИНЦЕВ и О. М. ЧАПКИНА, В Грүүл., А. А. СМОРОДИНЦЕВ, Изд. Акад. Мед. Наук СССР, Москва, 1958, 59 и 90.
8. ST. S. NICOLAU, Elemente de Infamicrobiologie generală, Ed. Acad. R.P.R., 1956, 699.
9. M. И. СОКОЛОВ, Активная иммунизация против гриппа, Медгиз, Москва, 1954, 93.
10. A. DEREVIK, Gripa, 1958, Ed. Acad. R.P.R., 1958, 415.

de embrion uman.

În tabelul nr. 1 se înscrie paralel, în dreptul fiecărei categorii, pe centajul de reacții pozitive sau negative obținute în testul precipită prin difuzare în gel de agar.

F = antiserum (adenovirus tip. 4);	
A = ser. inum avind in fixare complement titrul	1/128
B = " " " " " "	" " 1/128
C = " " " " " "	" " 1/64
D = " " " " " "	" " 1/32
E = " " " " " "	" " 1/128

Rezultate comparative obținute cu ajutorul reacției de la un complementului și a precipitării cu gel de agar în adeno-viruse																
Reacția	Fixare compl.		Precipitare		Fixare compl.		Precipitare		Fixare compl.		Precipitare		Fixare compl.		Precipitare	
Titrul	0	+	0	1/8	+	0	1/16	+	0	1/32	+	0	1/64	+	0	1/128
Nr. absolut	243	19	224	45	6	39	80	13	67	59	28	31	38	22	16	14
Procent	100	7,82	92,18	100	13,33	86,66	100	16,25	83,75	100	47,46	52,54	100	57,90	42,10	100



de 47,46, iar la acel de 1/16 corespunde pozitivitatea de 16,25, pe cînd în grupul cu titrul fixării de complement de 1/8, procentul de pozitivitate este numai de 13,33.

O singură discordanță apare la grupul în care fixările de complement fiind negative, procentul de pozitivitate a precipitării este de 7,82. În figurile 1, 2, 3, 4, 5 și 6, prezentăm unele aspecte ale reacției de precipitare în gel, indicînd titrul corespunzător obținut în reacția de fixare a complementului.

DISCUȚII

Din analiza datelor obținute rezultă că cel mai mare procent de pozitivitate a precipitării în gel de agar se obține cu seruri în care titrul fixării de complement este cel mai mare. El atinge procentul de pozitivitate de 92,85 la grupul cu titrul fixării de complement de 1/128 și scade progresiv pînă la 7,82 la grupul în care titrul fixării de complement era de 1/8.

Din analiza acestor date ar rezulta că pentru a putea folosi reacția precipitării în gel de agar pentru diagnosticul adenovirozelor ar fi necesar să se lucreze cu seruri obținute în faza în care și titrurile anticorpilor fixatori de complement sînt mari, aproximativ din a 20-a — a 35-a zi de boală. Faptul că din cercetările noastre reiese că se poate obține un procent de pozitivitate a reacției precipitării de 7,82 cu seruri în care titrul fixate de complement era zero, ar sugera că anticorpii precipitanți s-ar dezvolta înaintea celor fixatori de complement.

Analiza în dinamică a apariției acestor anticorpi ar putea preciza dacă reacția precipitării în gel de agar poate informa mai curînd asupra naturii infecției adenovirotice. S-ar stabili astfel dacă este mai avantajos a o folosi, deși tehnica apare la început mai greu de aplicat decît fixarea de complement în laboratoare de diagnostic rutinier. În realitate ea este însă realizabilă și mult mai rapid de executat.

CONCLUZII

1. Cercetarea comparativă pentru diagnosticul adenovirozelor prin testul de fixare a complementului și a precipitării în gel de agar s-a executat pe 479 de seruri.

Acestea proveneau de la persoane cu manifestări respiratorii în fază acută sau în convalescență, precum și de la persoane aparent sănătoase.

2. S-a stabilit că procentul cel mai mare de reacții de precipitare în gel de agar (92,85) apare la grupul de seruri cu cel mai mare titru al fixării de complement (1/128), iar cel mai mic procent (13,33) aparține grupului cu titrul 1/8 în fixarea de complement.

Existența unui număr de seruri ce dau reacții de fixare de complement-negative, dar prezintă un procent de 7,82 de reacții de precipitare

pozitive, ar sugera că această reacție ar putea da informații mai precoce asupra etiologiei infecțiilor adenovirotice, fapt ce trebuie însă dovedit prin alte cercetări dinamice.

*Institutul de infirmicrobiologie
al Academiei R.P.R.
și Institutul „Dr. I. Cantacuzino”*

СПРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПОМОЩИ ПРОБЫ СВЯЗЫВАНИЯ КОМПЛЕМЕНТА И ОСАЖДЕНИЯ В АГАР-АГАРОВОМ ГЕЛЕ

РЕЗЮМЕ

На 479 сыворотках было проведено сравнительное исследование для диагноза аденовирусных заболеваний при помощи пробы связывания комплемента и осаждения в агар-агаровом геле.

Данные сыворотки происходили от больных с легочными явлениями в острой стадии или реконвалесцентов, а также от лиц видимо здоровых.

Было установлено, что самый большой процент реакций осаждения в агар-агаровом геле (92,85 %) наблюдается в группе сывороток с наиболее высоким титром связывания комплемента (1/128), а самый низкий процент (13,33 %) принадлежит группе с титром 1/8 при связывании комплемента.

Существование некоторого числа сывороток, дающих отрицательную реакцию связывания комплемента, но представляющих 7,82 % положительных реакций осаждения, наводит на мысль, что эта реакция могла бы дать более ранние сведения об этиологии аденовирусных инфекций. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие динамические исследования.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — F — антиген (аденовирус тип 4);

Иммунная сыворотка, имеющая при связывании комплемента титр 1/8;	
" " " " " " " "	" " 1/32;
" " " " " " " "	" " 0;
" " " " " " " "	" " 1/16;
" " " " " " " "	" " 1/8;

Рис. 2. — F — антиген (аденовирус тип 4);

Иммунная сыворотка, имеющая при связывании комплемента титр 1/8;	
" " " " " " " "	" " 1/8;
" " " " " " " "	" " 1/16;
" " " " " " " "	" " 1/32;
" " " " " " " "	" " 1/64;

Рис. 3. — F — антиген (аденовирус тип 4);			
A —	иммунная сыворотка, имеющая при связывании комплемента титр 1/64;		
B —	" " " " " " " "	"	1/16;
C —	" " " " " " " "	"	1/32;
D —	" " " " " " " "	"	1/16;
E —	" " " " " " " "	"	1/64.
Рис. 4. — F — антиген (аденовирус тип 4);			
A —	иммунная сыворотка, имеющая при связывании комплемента титр 1/128;		
B —	" " " " " " " "	"	1/128;
C —	" " " " " " " "	"	1/64;
D —	" " " " " " " "	"	1/32;
E —	" " " " " " " "	"	1/128.
Рис. 5. — F — антиген (аденовирус тип 4);			
N —	иммунная сыворотка, имеющая при связывании комплемента титр 1/64;		
O —	" " " " " " " "	"	1/16;
P —	" " " " " " " "	"	1/32;
R —	" " " " " " " "	"	1/64;
S —	" " " " " " " "	"	1/128.
Рис. 6. — F — антиген (аденовирус тип 4);			
G —	иммунная сыворотка, имеющая при связывании комплемента титр 1/64;		
H —	" " " " " " " "	"	1/32;
I —	" " " " " " " "	"	1/64;
K —	" " " " " " " "	"	1/64;
L —	" " " " " " " "	"	1/64.

RECHERCHES COMPARATIVES SUR LE DIAGNOSTIC DES MALADIES À ADÉNOVIRUS PAR LA RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT ET PAR LA PRÉCIPITATION EN GEL D'AGAR

RÉSUMÉ

Les auteurs ont entrepris des recherches comparatives sur 479 sérums humains en vue du diagnostic des maladies à adénovirus, par le test de fixation du complément et par celui de la précipitation en gel d'agar. Les sérums provenaient de sujets accusant des symptômes respiratoires, à la période aiguë ou de convalescence, ainsi que de sujets apparemment bien portants.

La plus forte proportion de réactions de précipitation en gel d'agar (92,85%) est enregistrée pour le groupe de sérums ayant le titre de fixation du complément le plus élevé (1/128) et le pourcentage le plus faible (13,33%), pour le groupe dont le titre de fixation du complément est de 1/8.

L'existence d'un nombre de sérums négatifs quant à la fixation du complément, mais donnant 7,82% de réactions de précipitation positives, permet de supposer que cette dernière réaction pourrait fournir des informations plus précoces sur l'étiologie des infections par adénovirus; il est toutefois évident que ce fait reste à être prouvé par des recherches en dynamique.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — F = Antigène (adénovirus type 4);

G =	sérum immun — titre de fixation du complément :	1/8;
H =	" " " " " " " "	1/32;
I =	" " " " " " " "	0;
K =	" " " " " " " "	1/16;
L =	" " " " " " " "	1/16.

Fig. 2. — F = Antigène (adénovirus type 4);

G =	sérum immun — titre de fixation du complément :	1/8;
H =	" " " " " " " "	1/8;
I =	" " " " " " " "	1/8;
K =	" " " " " " " "	1/32;
L =	" " " " " " " "	1/32.

Fig. 3. — F = antigène (adénovirus type 4);

A =	sérum immun — titre de fixation du complément :	1/64;
B =	" " " " " " " "	1/16;
C =	" " " " " " " "	1/32;
D =	" " " " " " " "	1/16;
E =	" " " " " " " "	1/64.

Fig. 4. — F = antigène (adénovirus type 4);

A =	sérum immun — titre de fixation du complément :	1/128;
B =	" " " " " " " "	1/128;
C =	" " " " " " " "	1/64;
D =	" " " " " " " "	1/32;
E =	" " " " " " " "	1/128.

Fig. 5. — F = antigène (adénovirus type 4);

N =	sérum immun — titre de fixation du complément :	1/64;
O =	" " " " " " " "	1/16;
P =	" " " " " " " "	1/32;
R =	" " " " " " " "	1/64;
S =	" " " " " " " "	1/128.

Fig. 6. — F = antigène (adénovirus type 4);

G =	sérum immun — titre de fixation du complément :	1/64;
H =	" " " " " " " "	1/32;
I =	" " " " " " " "	1/64;
K =	" " " " " " " "	1/64;
L =	" " " " " " " "	1/64.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLISON A. C., PEREIRA H. G. a. FARTHING C. P., *Virology*, 1960, **10**, 3, 346.
2. ANDRIEU G., ENGELBERT L., LAPEHURIE L. et DIDIER J., *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, **95**, 4, 421.
3. ДРЕПЗЕН Р. С., В *Проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний*, Тезисы докладов научной сессии институтов Академии Медицинских Наук СССР, Медгиз, Москва, 1959.
4. FRIEDMAN M. a. BENNETT C. R., *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1957, **94**, 712.
5. HILLEMANN M. P., GAULD R. L., BUTLER R. L., STALLONES R. A., HEDBERG C. L., WARFIELD M. S. a. ANDERSON S. A., *Amer. J. Hyg.*, 1957, **66**, 29.
6. HUBNER R. J., ROWE W. a. CHANOSH R. M., *Ann. Rev. Microbiol.*, 1958, **12**, 49.
7. КРАСНОВА В. Ф., КАПЛИНА Е. Н. и ХОДАШ А. Д., В *Проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний*, Тезисы докладов научной сессии институтов Академии Медицинских Наук СССР, Медгиз, Москва, 1959.

MATERIAL ȘI METODĂ

În cercetările noastre am întrebuințat ouă embrionate de găină, incubate la 37° perioade de timp cuprinse între 8 și 14 zile. Câte două ouă sacrificate zilnic au procurat lichidul alantoidian și membrana corioalantoidiană, produse care au servit la dozările comparative ale RN-azei. Aceste dozări repetate în trei serii de experiențe au dat rezultate superpozabile.

Membranele alantoidiene au fost tratate după modul indicat mai jos, pentru a obține un extract, în timp ce lichidele alantoidiene au fost analizate după o scurtă centrifugare și fără alt tratament prealabil. Membranele recoltate din ouăle sacrificate sînt cîntărite după spălare minuțioasă în soluție tampon Michaelis (pH 7,4), care se schimbă de 2-3 ori. După o muiare atentă, produsul se diluează în același tampon în proporția 1 : 10 (g/v) și se clarifică prin centrifugare timp de 20 de minute la 2.000 t/m. Lichidul supernatant servește la cercetarea activității enzimei.

La 1 ml de lichid alantoidian sau extract de membrane se adaugă 2 vol. de soluție tampon. 1 ml soluție 0,5% de acid ribonucleic polimerizat, 0,2 ml soluție 2% clorură de magneziu ca activator (concentrație finală 0,01 M) și o picătură de cloroforin. Amestecurile sînt incubate la 37° timp de 18 ore. După acest interval soluțiile sînt defecate prin agitare cu un volum egal de reactiv Mac Fadyen. Filtratul se mineralizează cu acid percloric și servește la dozarea fosforului după metoda lui Briggs. Rezultatele sînt exprimate în μg P la 100 mg membrane corioalantoidiene sau la 1 ml de lichid alantoidian nediluat. Acidul ribonucleic polimerizat, întrebuințat în aceste dozări, a fost preparat din drojdie de bere, după tehnica indicată de Chargaff și colaboratorii (4).

Concomitent, au fost realizate dozări care au servit ca martori, din extracte de membrane și lichid alantoidian în absența substratului.

REZULTATE

Dozările realizate cu ajutorul membranelor corioalantoidiene și cu lichidele alantoidiene au arătat o creștere a fosforului, respectiv a RN-azei, creștere care urmărește evoluția embrionului. Rezultatele obținute

Tabelul nr. 1

Valoarea activității ribonucleazei în membrana corioalantoidiană și lichidul alantoidian, la ouă embrionate de diferite vârste (P este la 100 mg membrană c.a. sau 1 ml lichid al.)

Oua zile	P este		
	M.C.A.	L.A.	M.C.A./L.A.
8	33	8	4,12
9	38	11	3,45
10	36	12	3,00
11	37	9	4,11
12	53	15	3,53
13	66	28	2,35
14	104	28	3,71

sînt înregistrate sub formă de cifre medii, în tabelul nr. 1. Un examen mai atent al acestui tabel pune în evidență faptul că evoluția cantității

de enzimă suferă totuși o scădere, ce apare în ziua a 10-a pentru membrane și în ziua a 11-a pentru lichidul alantoidian. După ce aceste zile au fost depășite, cantitățile de enzimă găsite sînt în creștere. Ascensiunea cantității de RN-ază este mai accentuată în membrane decît în lichidele alantoidiene. Astfel, între ziua a 13-a și a 14-a, se înregistrează o creștere foarte pronunțată a cantității de enzimă în extractele membranelor, în timp ce în lichid aceasta este staționară. Pare că enzima difuzează din celule în conținutul cavității alantoidiene într-un ritm care este departe de a fi constant. Cifrele ultimei coloane a tabelului nr. 1 ilustrează această afirmație, deoarece rația dintre cantitățile medii obținute pentru membrane față de cele ale lichidelor alantoidiene nu urmează o evoluție sistematizată.

DISCUȚII

Dozarea RN-azei prezintă în oul embrionat de găină dovedește prin cifrele obținute o evoluție care este în strînsă legătură cu vîrsta embrionului. Cantitățile crescute ale enzimei în ouăle incubate un număr mai îndelungat de zile justifică alegerea ouălor cu vîrstă mai mică pentru cercetarea infectivității ARN. Credem că este recomandabilă întrebuințarea, în aceste experiențe, a ouălor de 10 și 11 zile, deoarece în aceste zile se înregistrează scăderile curbei RN-azei. Este incontestabil că ARN virotic inoculat în cavitățile alantoidiene suferă în primul rînd influența enzimei specifice al cărei efect este, așa cum s-a dovedit, de a suprima activitatea infectantă.

Pe de altă parte, este foarte probabil că evoluția RN-azei din ouăle embrionate să suferă și importante modificări sezoniere. Din cercetările lui Hoyle (5) rezultă că virusul gripal, cultivat în oul embrionat în sezoane diferite, prezintă compoziții chimice diferite în privința conținutului în nucleotide. Factorii care influențează asupra compoziției chimice a virusului gripal pot cuprinde, după toate probabilitățile și componente enzimice ale oului, printre care nu este de neglijat acțiunea enzimelor specifice ca RN-aza.

După cum rezultă din cercetările lui Hoyle (5), conținutul în nucleotide al virusului gripal este în strînsă legătură cu sezonul în care este realizată cultura în ou. Într-o oarecare măsură, concluzii similare cu cele obținute din studiul virusului gripal au fost înregistrate și cu virusul oreionului (6), care prezintă, în funcție de sezoane, titruri aglutinante și infectante diferite. Constatarea aceasta are o importanță deosebită, deoarece se poate presupune că în afară de efectul RN-azei asupra ARN virotic inoculat, însuși virusul din care acidul nucleic a fost extras ar putea fi carentat din acest punct de vedere. În acest din urmă caz, rezultatele negative înregistrate de noi în experiențele asupra infectivității ARN realizate în lunile de iarnă ar putea avea o dublă explicație.

Credem că rezultatele obținute în ouă de vîrstă diferite, recoltate într-un anumit anotimp, justifică cercetări viitoare asupra variațiilor sezoniere ale RN-azei în ouăle embrionate ce servesc la cultivarea virusului gripal, în scopul studiului proprietăților ARN extras din acest virus.

CONCLUZII

Cercetarea ribonucleazei în ouăle embrionate de găină a dovedit că atât în membrana corioalantoidiană, cât și în lichidul alantoidian, cantitățile de enzimă urmează o evoluție ascendentă, în funcție de dezvoltarea embrionului.

Este recomandabil ca în cercetările asupra infectivității ARN gripal să se întrebuițeze ouă de 10 și 11 zile, deoarece la această vîrstă cantitatea de RN-ază este mai scăzută.

Trebuie luată în considerație și posibilitatea unor modificări cantitative și calitative ale ARN gripal în funcție de sezonul în care se realizează cultura în ou și implicit extracția acidului nucleic. Aceste modificări ar explica, alături de evoluția RN-azei, insuccesele sezoniere în reproducerea virusului gripal din ARN.

*Institutul de Infarmacobiologie
al Academiei R.P.R.*

ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ГРИППОЗНОГО ВИРУСА
ПРИ ПОМОЩИ ВИРУСНОЙ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

IV. ИССЛЕДОВАНИЕ РИБОНУКЛЕАЗЫ В РАЗВИВАЮЩИХСЯ
КУРИНЫХ ЗАРОДЫШАХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

РЕЗЮМЕ

Авторы определяли рибонуклеазу в развивающихся куриных зародышах различного возраста. При этом они установили, что по мере развития зародыша как в хорноаллантоисной оболочке, так и в аллантоисной жидкости количество энзима возрастает.

LA REPRODUCTION DU VIRUS GRIPPAL
À L'AIDE DE L'ACIDE RIBONUCLÉIQUE VIRAL

IV. DOSAGE DE LA RIBONUCLEASE SUR DES EMBRYONS
DE POULET DE DIVERS ÂGES

RÉSUMÉ

Les auteurs ont dosé la ribonuclease sur des embryons de poulet à différentes étapes de l'évolution embryonnaire. Ils ont constaté à cette occasion que, dans la membrane chorio-allantoïde aussi bien que dans le liquide allantoïdien, les quantités d'enzyme suivent une évolution ascendante, en raison du développement de l'embryon.

BIBLIOGRAFIE

1. R. PORTOCALĂ, V. BOERU și I. SAMUEL, Studii și cercet. infarmacobiol., 1959, 10, 51.
2. — Acta Virologica, 1959, 3, 113.
3. — C. R. Acad. Sci. (Paris), 1959, 219, 848.
4. E. CHARGAFF, B. MAGASANIK, E. VISCHER, C. GREEN, R. DONIGER a. D. ELSON, J. biol. Chem., 1950, 196, 5.
5. L. HOYLE, Abstract VIIth Intern. Congr. Microbiol., Stockholm, 1958, 239.
6. K. CANTELL, Investigation on mumps virus, Mercatorin Kirjapaino, Helsinki, 1959, 50.

REPRODUCEREA VIRUSULUI GRIPAL CU AJUTORUL ACIDULUI RIBONUCLEIC VIROTIC

V. INFLUENȚA CALITĂȚII FENOLULUI ASUPRA ACTIVITĂȚII ACIDULUI RIBONUCLEIC

DE

R. PORTOCALĂ și M. ANDREESCU

*Comunicare prezentată la Institutul de infirmicrobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 3 august 1960*

Într-o lucrare anterioară (1), unul dintre noi a semnalat rolul important jucat de calitatea fenolului întrebunțat în procesul de extracție a acidului ribonucleic (ARN) din virusul gripal. Am arătat cu acea ocazie că un fenol de calitate necorespunzătoare extrage din particula virotică un ARN lipsit de proprietăți infectante. Diferitele tipuri de fenol, provenite din diferite procese de fabricație, au dat rezultate atât de contradictorii, încât am procedat la analiza calitativă a acestor produse pentru a decela cauzele variațiilor înregistrate.

Este cunoscută din cercetările întreprinse de Haschemeyer, Singer și Fraenkel-Conrat (2) capacitatea ARN de a fixa cu ușurință unii cationi, ceea ce determină modificări apreciable ale structurii moleculare ale acestui acid. Pe de altă parte, Cheo, Friesen și Sinsheimer (3) au constatat că unele metale grele ca Cu și Pb au un rol marcat de inactivare când sînt puse în contact cu ARN viral.

În cursul cercetărilor realizate în laboratorul nostru asupra rolului ARN viral, am întrebunțat pentru extragerea ARN activ din virusul gripal mai multe tipuri de fenol, dintre care cel care ne-a dat rezultate constant favorabile a fost cel de proveniență sovietică, urmat de cel de fabricație cehoslovacă. Este totuși de remarcă că în timp ce primul tip de fenol reușește întotdeauna să elibereze un ARN activ, așa cum am menționat cu altă ocazie (1), cel de-al doilea tip dă totuși un procent important de rezultate negative.

Tipurile de fenol întrebuințate de noi în aceste experiențe au fost următoarele: Stalinogorskii fenolnii zavod 2379 (sovietic), Chemapol (cehoslovac), Merck (german), Analar (american). Pentru toate tipurile de fenol, calificativul calității chimice a fost *purum*.

MATERIALE ȘI METODĂ

În extracțiile de ARN viral, am utilizat în majoritatea experiențelor fenolul după o distilare simplă și uneori după bidistilare. Pentru acest motiv, analizele efectuate de noi au fost realizate cu aceste două feluri de preparate, în comparație cu fenolul comercial, nedistilat.

Cercetările noastre s-au îndreptat spre dozarea crezoliilor, a reziduiului nevolatili, a cationilor și a anionilor prezenti în toate probele. Analizele au fost efectuate prin metodele chimice curențe. Fenolul a fost totdeauna distilat într-un aparat construit în întregime din sticlă Schott-Jena, fără racorduri sau dopuri din cauciuc.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Tabelul nr. 1 rezumă în cifre rezultatele obținute în cursul acestor cercetări. Din cifrele înregistrate reiese în mod evident diferența dintre cele patru tipuri de fenol în ceea ce privește procentul de impurități detectate prin analizele chimice. De asemenea, din același tabel comparativ,

Tabelul nr. 1

	Stalinogorskii fenolnii zavod	Chemapol	Merck	Analar
Crezoli	prezent	prezent	prezent	absent
Pb	0,0088 g%	0,0185 g%	0,0102 g%	0,0212 g%
Reziduu nevolatili	urme	urme	urme	urme
Ca	0,0008	0,00201	0,0011	0,0016
Mg	urme	urme	urme	urme
Na	0,0021	0,0050	0,0024	0,0062
K	0,0012	0,0041	0,0016	0,0039
Si	urme	urme	urme	0,0013
SO ₄	0,0010	0,0018	0,0008	0,0022
PO ₄	0,0008	0,0015	0,0010	0,0005
Cl	0,0022	0,0027	0,0026	0,0034
SO ₂ (thiophenol)	absent	absent	absent	prezent
I. Distilat la 178°				
Crezoli	absent	absent	absent	absent
Reziduu nevolatili	0,00091 g%	0,0057 g%	0,0032 g%	0,0089 g%
Pb	nedecealabil	urme	nedecealabil	urme
Mg	nedecealabil	urme	nedecealabil	urme
Na	urme	0,0026	0,0019 g%	0,0004
K	urme	0,0018	urme	0,0035
Si	nedecealabil	urme	nedecealabil	urme
SO ₄	nedecealabil	urme	nedecealabil	urme
Cl	urme	0,00014	urme	0,00018
II. Bidistilat la 178°				
Reziduu nevolatili	0,00004 g%	0,00098 g%	0,00052 g%	0,0015 g%
Na	urme	urme	urme	urme
K	nedecealabil	urme	urme	urme
Cl	nedecealabil	nedecealabil	nedecealabil	urme

reiese explicația rezultatelor diferite înregistrate în experiențele de extracție a ARN viral. În adevăr, fenolul sovietic prezintă chiar în forma lui comercială, deci nedistilat în laboratorul nostru, cantitățile cele mai mici de impurități. Dacă luăm în considerare cantitatea de Pb, se vede că pe cînd în acest tip de fenol el este prezent numai sub formă de urme, în fenolul „Chemapol” și în cel „Analar” este prezent în cantități dozabile. După o primă distilare, cantitatea de Pb devine nedozabilă în primul tip de fenol, în timp ce în celelalte două persistă încă sub formă de urme. Am menționat mai sus că ionii de Pb au o acțiune puternică de inactivare asupra ARN de origine virotică. Este deci plauzibil să se admită că acești ioni au inactivat, prin prezența lor, acidul ribonucleic extras din virusul gripal, deoarece, după cum am mai amintit, fenolul întrebuințat în cercetările noastre este în majoritatea cazurilor distilat o singură dată.

Este deci recomandabil ca, în cazul extragerii de ARN viral, să se întrebuințeze un fenol de calitate superioară, care chiar sub forma comercială să prezinte cantitățile cele mai mici de impurități, în special ionii metalelor grele. De asemenea este indicat ca în aceste experiențe fenolul să fie bidistilat într-un aparat construit în întregime din sticlă neutră. Calitățile fenolului sovietic, demonstrate în cursul cercetărilor noastre, ne fac să recomandăm în mod cu totul special acest tip de fenol.

Pe de altă parte, din aceste cercetări rezultă și o altă constatare practică în legătură cu prepararea vaccinurilor antivirotice atenuate prin fenolare. Unul din noi (4) a arătat că în cazul vaccinurilor, agentul atenuant de origine chimică se adresează în primul rînd stratului proteic de înveliș al virusului, pe care îl denaturează într-o oarecare măsură. În funcție de modul în care se efectuează această denaturare, ARN viral este mai mult sau mai puțin inactivat, ceea ce se reflectă în ultimă instanță în calitatea imunogenă a vaccinului.

Din cercetările expuse în prezenta lucrare reiese în mod evident rolul primordial pe care îl joacă calitatea fenolului în conservarea proprietăților infectante ale ARN viral, constatări care pot fi transpuse în cazul preparării vaccinurilor la care se utilizează ca agent atenuant fenolul. În lucrarea citată mai sus (4) se arată că un vaccin este imunizant numai în cazul în care ARN al virusului-vaccin își mai păstrează, pînă la un anumit nivel, capacitatea sa de a induce în celulele sensibile sinteza virusului omolog. În cazul unui virus în care ARN a fost inactivat sub acest prag, vaccinul preparat cu ajutorul său nu mai poate declanșa procesul imunogen. Întrebuințarea unui fenol de calitate necorespunzătoare va conduce în cursul procesului de fabricare a vaccinurilor la un produs final în care ARN viral va fi total inactivat. Acest vaccin va fi, la rîndul său, total lipsit de orice urmă de infectivitate, deci lipsit de proprietăți imunizante.

CONCLUZII

Identificările și dozările chimice ale impurităților prezente în patru tipuri de fenol, de fabricație diferită, ne-au arătat variații importante ale cantităților de cationi, anioni, crezoli și reziduuri găsite.

Prezența ionilor de metale grele, în special a celor de plumb, explică obținerea unui ARN viral lipsit de activitate infectantă, datorită inactivării sale sub acțiunea acestor ioni.

Din cercetările expuse în lucrare, devine explicabil faptul observat experimental, și anume că fenolul sovietic extrage în mod constant un ARN viral activ, deoarece acest tip de fenol conține cele mai puține impurități cu rol inactivant. Este totuși recomandabil ca produsul să fie bidistilat înainte de utilizare, pentru a înlătura complet orice urmă de corp străin, precum și produsele de oxidare.

În lumina celor descrise, se recomandă, în procesul de preparare a vaccinurilor antivirotice atenuate prin fenol, întrebuintarea unui fenol de calitate chimică superioară, pentru a evita inactivarea totală a ARN viral, ceea ce ar provoca pierderea imunogenității vaccinului.

*Institutul de Infamicrobiologie
al Academiei R.P.R.*

ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ГРИППОЗНОГО ВИРУСА ПРИ ПОМОЩИ ВИРУСНОЙ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

V. ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ФЕНОЛА НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

РЕЗЮМЕ

Авторы идентифицируют и дозируют примеси, находящиеся в четырех типах фенола различного происхождения, применяемых при экстрагировании вирусной рибонуклеиновой кислоты. Наличие в некоторых фенолах ионов тяжелых металлов, в особенности свинца объясняет получение неактивной нуклеиновой кислоты. Проведенные определения показывают, что советский фенол содержит наименьшее количество примесей, факт, который объясняет то, что данный фенол всегда экстрагирует активную нуклеиновую кислоту.

В заключение авторы рекомендуют для изготовления противовирусных вакцин, аттенуированных фенолом, использовать данный продукт в чистом виде во избежание полной инактивации вируса из вакцины.

LA REPRODUCTION DU VIRUS GRIPPAL À L'AIDE DE L'ACIDE RIBONUCLÉIQUE VIRAL

V. INFLUENCE DE LA QUALITÉ DU PHÉNOL SUR L'ACTIVITÉ DE L'ACIDE RIBONUCLÉIQUE

RÉSUMÉ

Les auteurs ont identifié et dosé les impuretés dans 4 types de phénol de différentes provenances, employés à l'extraction de l'acide ribonuclease des virus. La présence des ions des métaux lourds, notamment le plomb,

dans certains phénols, suffit à expliquer l'extraction d'un acide nucléique inactif. Les dosages pratiqués ont prouvé que le phénol de provenance soviétique est celui qui contient le moins d'impuretés et qui permet l'extraction, d'une manière constante, d'un acide nucléique actif.

En conclusion, les auteurs recommandent, pour la préparation des vaccins antiviraux atténués au phénol, l'emploi de ce produit chimique pur, afin d'éviter l'inactivation totale du virus des vaccins.

BIBLIOGRAFIE

1. P. ПОРТОКАЛА, В. БОЕРУ и И. САМУЭЛ, Вopr. вирусол., 1960, 3, 178.
2. R. HASCHENMEYER, B. SINGER a. H. FRAENKEL-CONRAT, Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 1959, 45, 313.
3. P. C. CHEO, B. S. FRIESEN a. R. L. SINSHEIMER, Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 1959, 45, 305.
4. R. PORTOCALA, Studii și cercet. infamicrobiol., 1960, 11, 362.

STUDIUL COMPORTĂRII
ȘI MODIFICĂRIILOR MORFOPATOLOGICE PRODUSE
DE TULPINILE ORNITOZICE PE MEMBRANA
CORIOALANTOIDIANĂ A EMBRIONULUI
DE GĂINĂ ÎN DEZVOLTARE

DE

D. SĂRĂȚEANU, TAO HUNG, ST. DUMITRESCU ȘI N. I. IONESCU

Comunicare prezentată la Institutul de Infamicrobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 23 mai 1960

Tulpinile ornitozice izolate în R.P.R. de Sărățeanu și colaboratori (5) (6), de la rață, gîscă și curcan, au fost adaptate cu ușurință pe oul de găină embrionat, prin inocularea lor pe cale intravitelină; inoculate pe membrana corioalantoidiană, tulpinile au dovedit o virulență mai scăzută, omorînd inconstant embrionii, în funcție de diluția utilizată în inocul.

Pornind de la cercetările lui Burnet și Rountree (1) întreprinse în 1935 și dorind a completa cercetările noastre anterioare efectuate pe șoareci și hamsteri, animalele cu comportare diferită față de virusul ornitozic, ne-am propus să urmărim comportarea acestui virus în oul de găină embrionat, ca și leziunile pe care le determină pe membrana corioalantoidiană.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au folosit două tulpini de virus ornitozic, izolate de la gîscă (tulpina TG) și rață (tulpina CR), adaptate la oul embrionat și care se găseau la pasajul XIII.

Suspensia virulentă, în diluție de 1/10, era preparată din membrane infectate cu tulpinile respective, triturate în mojar cu nisip de mare și suspendate în soluție cloruro-sodică izotonică.

Supernatantul s-a inoculat în cantitate de 0,2 ml în cavitatea alantoidiană la 24 de ouă de 9 zile, împărțite în 2 loturi.

Au fost folosite 6 ouă martore, care au fost inoculate, unele cu soluție cloruro-sodică izotonică și altele cu suspensii de membrană corioalantoidiană normală în cantități și diluții corespunzătoare suspensiilor infectante.

După inoculare, ouăle au fost introduse în incubator la $+36^{\circ}\text{C}$.

S-au sacrificat embrionii din 12 în 12 ore, începând de la a 12-a oră după inoculare, până la 132 de ore.

După sacrificarea embrionilor, s-au recoltat membranele corioalantoidiene și s-au fixat în fixatorul Dubosc-Brasil-Bouin pentru studii histopatologice și în acid osmic după metoda lui Palade, tetroxid de osmiu tamponat la pH 7,2–7,4, pentru examinarea la microscopul electronic.

Secțiunile ultrasubțiri au fost obținute cu ajutorul unui microtom cu expansiune termică, construit în Institutul de Infamicrobiologie al Academiei R.P.R., folosind cutite din opaxit.

Pentru colorarea secțiunilor s-a folosit metoda Mann modificată de Nicolau-Kopciowska (4) sau Giemsa-tanin-orange.

Dezvoltarea virusurilor în ouăle embrionate s-a constatat prin efectuarea reacției de hemaglutinare din lichidul alantoidian, după tehnica indicată de Iuaba și colaboratori (2).

Prezența virusului era demonstrată și microscopic prin efectuarea de amprente din membranele corioalantoidiene infectate, care se colorau cu metoda Macchiavello.

Punerea în evidență a prezentei virusului pe membrana corioalantoidiană s-a făcut și prin controlul biologic pe șoareci rbi. Controlul biologic a fost totdeauna pozitiv, indicând adaptarea tulpinilor de virus ornitice pe membrana corioalantoidiană a oului de găină embrionat.

REZULTATE

La examenul macroscopic se constată o congestie ce interesează atât membrana corioalantoidiană, cât și embrionul și sacul vitelin. A 3-a – a 4-a zi după inoculare se remarcă înconstanț, apariția pe suprafața membranelor corioalantoidiene a unor mici pete albicioase de 1–3 mm, imperfect delimitate, ce sînt similare coloniilor de virus. Membrana este fragilă, își pierde transparența normală aparînd opalescentă. La atingere, singurează ușor, indicînd o vascularizație accentuată; uneori, la 4–5 zile de la inoculare, lichidul alantoidian devine ușor opalescent.

Titrul hemaglutinant a variat între $1/8$ – $1/64$ pentru tulpina TG (gîscă) și $1/8$ – $1/32$ pentru tulpina CR (rață).

Titrul hemaglutinant era direct proporțional cu bogăția corpusculilor elementari din amprente.

La amprente de membrană corioalantoidiană colorate cu metoda Macchiavello s-a pus în evidență prezența de corpusculi elementari intra- și extracelulari.

Rezultatul examenului microscopic îl vom reda în funcție de tulpini și la diferitele intervale de timp seurse între momentul inoculării virusului și momentul sacrificării embrionului.

Tulpina TG (gîscă)

La 12 ore, ectodermul apare îngroșat în multe zone, datorită proliferării celulare. Unele celule sînt rotunde cu nucleul intact, altele suferă leziuni degenerative de diferite grade, de la degenerescență granulară, vacuolară, pînă la citoliză completă și fragmentare moderată a nucleului. Uneori, stratul ectodermic este infiltrat cu hematii, mai rar cu mononucleare.

Mezodermul, în unele regiuni, este foarte îngroșat, fie datorită unui edem, fie datorită proliferării abundente a celulelor. Vasele din mezoderm sînt dilatate, iar unele prezintă peretele îngroșat. Endodermul nu suferă modificări morfologice remarcabile.

În unele zone ale ectodermului, unde leziunile degenerative celulare sînt mai avansate, se găsesc numeroase formațiuni rotunde de diferite dimensiuni, similare corpusculilor elementari. În unele celule protoplasma conține granulații fine și un număr moderat de conglomerate. În altele, în care protoplasma conține numeroase formațiuni corpusculare, nucleul este împins la periferie (fig. 1 și 2).

Întîlnim rareori în lumenul vaselor celule macrofage cu nucleul situat marginal și care conțin și ele, în citoplasmă, formațiuni acidofile de dimensiuni variabile, de ordinul milimicronilor. În alte celule se găsesc în protoplasmă formațiuni sferice, ce se colorează în albastru cu metoda Mann.

Se mai întîlnesc și modificări de structură a citoplasmei, care se prezintă, într-un prim stadiu, fin granulară.

La 24 de ore, atât stratul ectodermic cit și cel endodermic prezintă proliferări celulare, care interesează în special stratul ectodermic. Celulele din stratul periferic al ectodermului prezintă alterații degenerative avansate, pînă la citoliză și carioliză. Mezodermul se prezintă cu celulele ușor proliferate, iar capilarele și vasele sînt dilatate.

În interiorul celulelor stratului bazal ectodermic și uneori în celulele mezodermice, se constată prezența unor formațiuni rotunde de dimensiuni variabile, izolate sau multiple, cele mai mari eozinofile, cele mai mici avînd o afinitate tinctorială variabilă, acidofilă sau bazofilă (Mann).

Aceste formațiuni sînt înconjurată de un halo clar. Este necesar să remarcăm faptul că ele sînt mai mici și mai frecvent întîlnite decît pe secțiunile obținute la 12 ore după inocularea embrionului.

Uneori aceste formațiuni sînt foarte mari, rotunde, ocupînd aproape $3/4$ din celulă, împingînd la periferie nucleul, care în aceste condiții capătă un aspect semilunar.

În unele capilare se observă proliferarea celulelor endoteliale, iar în lumenul lor rare macrofage, în a căror citoplasmă se găsesc formațiuni similare celor descrise mai sus (fig. 3).

La 36 de ore, ectodermul prezintă proliferări celulare mult mai accentuate, formînd uneori înmuguriri (fig. 4 și 5). Printre straturile celulare se remarcă infiltrate cu mononucleare. Mezodermul prezintă zone edemate și zone cu celule de aspect reticular. În zonele în care mezodermul apare foarte edematizat, vasele sînt mărite de volum, iar peretele lor îngroșat strîmtează lumenul. Pe alocuri, se remarcă aglomerări de celule monocitare, dovada unui început de proces inflamator. Endodermul prezintă o ușoară proliferare celulară.

Pe secțiunile colorate cu Giemsa-tanin-orange, se constată la nivelul stratului endodermic rare celule, în citoplasma cărora se găsesc colonii de virus, sub formă de corpusculi elementari izolați, însă nu se observă o proliferare a celulelor endodermice. În stratul ectodermic, ce prezintă zone cu celule proliferate, se întîlnesc rareori formațiuni compacte rezul-

tate din sudarea corpusculilor elementari. Rare colonii de corpusculi elementari se observă și în citoplasma celulelor endoteliale vasculare.

În zonele de proliferare ectodermice, celulele capătă dimensiuni mai mari, nucleul deplasat periferic devine picnotic, iar în citoplasmă apar formațiuni de culoare roșie, de dimensiuni variate, însă ceva mai mici decât cele observate în secțiunile din primele 24 de ore. Aceste formațiuni sînt deseori înconjurate de o zonă clară, care ulterior se va mări, devenind o vacuolă. Unele celule din stratul ectodermic superficial prezintă un proces de citoliză (fig. 6, 7 și 8).

La 48 de ore. Atît în ectoderm cît și în endoderm se remarcă slabe proliferări celulare, fără prezența formațiunilor corpusculare menționate mai sus.

Mezodermul este infiltrat cu celule monocitare, prezintă un pronunțat edem și vasodilație. În mezoderm se observă zone dense de proliferări celulare. Unele celule din această zonă prezintă o degenerescență granulară.

La 60 de ore nu se remarcă alte modificări importante ale ectodermului, mezodermului și endodermului.

La 72 de ore, ectodermul prezintă proliferări celulare inegale ca întindere și uneori cu infiltrații cu mononucleare. Mezodermul prezintă un edem mai puțin pronunțat, iar uneori proliferări celulare sub formă de îngrămădiri și infiltrate limfo-monocitare.

Vasculare sînt moderat ectaziate, cu endotelii proliferate. Unele celule endoteliale vasculare proliferate pătrund și în lumenul vasului. Endodermul nu prezintă modificări ale morfologiei celulare.

În stratul ectodermic, unde apar proliferările, foarte multe celule sînt de dimensiuni mari, în citoplasma lor punindu-se în evidență un număr mult mai redus de formațiuni sferice acidofile, variate ca dimensiuni. În celulele proliferate se găsesc multe granulații net delimitate și izolate, altele mai puțin distincte, aglomerate, colorate de la albastru pal pînă la albastru intens. Celulele de la suprafața ectodermului prezintă alterații mai avansate, ceea ce duce la ruptura membranei celulare.

La 96 de ore, mezodermul apare ușor edematizat, vasele cu endotelii proliferate. În apropierea ectodermului se constată infiltrate nodulare limfo-monocitare. Ectodermul prezintă cîteva zone de proliferare. Endodermul este normal. Se pun de asemenea în evidență celule endoteliale mărite de volum, conținînd în citoplasma lor una sau două formațiuni sferice de culoare roz, ce împing nucleul la margine.

La 120 de ore, se observă o infiltrație moderată cu limfocite în jurul unor capilare. La acest nivel, celulele stratului ectodermic sînt proliferate, multe dintre ele fiind vacuolare, cu nucleul intact sau distrus. Nu am mai remarcat formațiunile sferice corpusculare văzute anterior (fig. 9).

La 132 de ore nu se observă modificări morfopatologice în nici un strat al membranei corioalantoidiene (fig. 10) și nici corpusculi elementari sau formațiuni în legătură cu aceste elemente. Este vorba de o vindecare morfologică a alterațiilor descrise mai sus însoțită în același timp de dispariția virusului.

Tulpina CR (rață)

La 12 ore, ectodermul prezintă pe alocuri proliferări celulare, mezodermul uneori este edematizat și infiltrat de elemente limfo-monocitare, formînd uneori noduli cu capilare dilatate, iar endodermul este de aspect normal (fig. 11).

Celulele proliferate din ectoderm prezintă alterări degenerative, găsindu-se formațiunile intracelulare descrise pentru tulpina TG (gîscă).

La 24 de ore. Unele părți din membrană prezintă ectodermul proliferat; mezodermul este tumefiat, capilarele dilatate, uneori pline cu hematii, iar endodermul prezintă proliferări pe alocuri.

În zonele ectodermului cu proliferări celulare se constată alterări degenerative, nucleii în picnoză sau carioliză. În citoplasma celulelor degenerare se disting uneori formațiuni rotunde corpusculare, de dimensiuni variabile de ordinul milimicronilor, colorate în roșu (fig. 12).

La 36 de ore, aspectul membranei este asemănător celui de la 24 de ore.

În regiunile proliferate ale ectodermului se găsesc rareori în interiorul celulelor formațiuni rotunde roșii (Mann) sau violetă (Giemsa), înconjurate de o zonă clară.

La 48 de ore, celulele ectodermice sînt proliferate și dispuse în mai multe straturi, iar în unele zone se observă grupe de celule degenerare; altele, ectodermul este format din 1—2 straturi de celule de aspect normal. Mezodermul, în marea majoritate a cazurilor, prezintă proliferări celulare, altele infiltrate limfo-monocitare. Edemul este redus, iar vasele congestionate prezintă proliferări ale endotelului sau ale întregului perete vascular.

La nivelul ectodermului celulele prezintă alterări degenerative, cu prezența uneori a numeroase formațiuni corpusculare de dimensiuni variate și de culoare roșie (Mann).

La 60 de ore, ectodermul prezintă proliferări celulare, celulele sînt dispuse în mai multe straturi, pe alocuri, în stratul superficial, se notează și alterări degenerative.

Mezodermul, în cea mai mare parte, prezintă o proliferare celulară intensă și uneori infiltrate limfo-monocitare grupate (fig. 13). Vasele dilatate au o proliferare a elementelor celulare parietale. Endotelii capilar este tumefiat.

Parte din celulele ectodermice sînt degenerare și conțin numeroase formațiuni roșii corpusculare. Unele celule sînt mărite de volum, au în citoplasma lor formațiuni rotunde, delimitate printr-o fină membrană, în interiorul cărora se găsesc corpusculi elementari mici. În alte celule găsim uneori formațiuni mari rotunde de culoare roșie sau violetă (Mann), care împing nucleul către periferie. Printre celulele ectodermice se întîlesc uneori celule a căror citoplasmă este ocupată în întregime de această formațiune, iar nucleul apare refulat sau este dispărut. În interiorul acestor formațiuni se găsesc granulații slab colorate. În mezoderm, unele celule suferă alterații degenerative, iar în citoplasma lor se întîlesc și formațiuni corpusculare de culoare roșie. Altele, celulele sînt bine conservate,

cu nucleul împins la periferie, iar în citoplasmă se observă o formaţiune mare, constituită din elemente corpusculare de dimensiuni variabile, de culoare roşie (Mann).

În celulele proliferate din endoderm se constată prezenţa unor formaţiuni corpusculare intracelulare.

Folosind coloraţia Giemsa-tanin-orange, în celulele din zonele cu proliferări celulare din toate straturile şi în celulele fagocitare, se observă corpusculi elementari sub formă de colonii mari şi rareori sub formă de corpusculi izolaţi. Corpusculii elementari grupaţi se observă şi în celulele parietale ale capilarelor.

La 72 de ore, atât ectodermul cit şi endodermul prezintă zone cu uşoare proliferări celulare. Mezodermul apare uneori edemaţi, cu capilarele ectaziate.

În zonele cu proliferări celulare se găsesc foarte rare formaţiuni corpusculare în citoplasma celulară. Multe din celulele stratului superficial prezintă alterări degenerative şi în citoplasmă numeroase granulaţii sub formă de grămezi, colorate în roşu-violet (Mann).

La 96 de ore se remarcă o accentuată infiltraţie limfocito-monocitară difuză şi în focar în mezoderm, precum şi un uşor edem în vecinătatea ectodermului (fig. 14). Vasele sunt în general turgescenţe. În unele zone apar proliferări ale celulelor endodermice şi ectodermice. Mezodermul conţine numeroase elemente monocitare şi înglobează în citoplasma lor granulaţii acidofile de dimensiuni mari (Mann). În capilare, se întâlnesc de asemenea, mai rar însă, monocite cu aceleaşi elemente corpusculare înglobate în citoplasmă.

La nivelul proliferărilor ectodermice se constată alteraţii degenerative celulare, ce ajung până la vacuolizare celulară. Rareori, în unele din aceste celule alterate se găsesc formaţiunile descrise mai sus. Unele celule endodermice neoproliferate, de dimensiuni mari, conţin în citoplasma lor o formaţiune rotundă acidofilă, în jurul căreia se găsesc mici granulaţii colorate în roşu-violet (Mann).

La 120 de ore, examenul microscopic pune în evidenţă infiltraţie nodulară în zona subendodermică a mezodermului. Ectodermul nu prezintă proliferări celulare.

Rezultatele modificărilor histologice observate cu ajutorul microscopului obișnuit au fost confirmate de constatările făcute la examenul secţiunilor ultrasubţiri cu ajutorul microscopului electronic.

În celulele ectodermice s-a observat iniţial o degenerescenţă granulară, care ulterior devine vacuolară. O dată cu leziunile citoplasmice se constată şi apariţia modificărilor morfologice nucleare.

Astfel, cromatina apare fragmentată, ratatinată, inegal distribuită în interiorul nucleului. Alteori ea devine pulverulentă, iar membrana nucleară devine neregulată (fig. 15 şi 16). În celulele degenerate se observă rare formaţiuni cu dimensiuni mari (fig. 16), omogene, net delimitate, ce corespund corpusculilor elementari.

Corpusculii elementari sînt polimorfi, cei mici fiind mai denşi din punct de vedere optic decît cei mari (fig. 17 şi 18).



Fig. 1. — Membrană corticotantoidiană, 12 ore de la inocularea cu virus ornitioze tulpina TG. Vedere de ansamblu, Mann, 56 x.

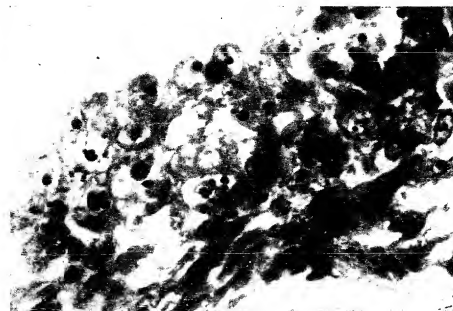


Fig. 2. — Idem. Diferite stadii de degenerescenţă celulară, ajungînd pînă la fragmentarea nucleului. Mann, 823 x.

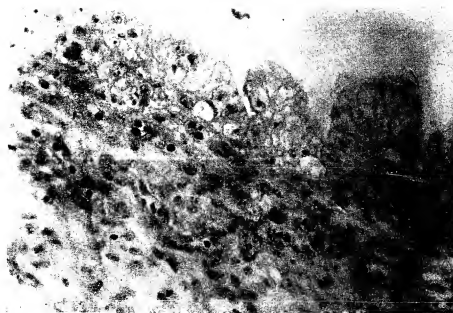


Fig. 3. — Membrană corioalantoidiană, 24 ore de la inocularea cu virus ornitoză tulpina TG. Proliferare intensă a ectodermului, formând muguri. Mann, 280 X.



Fig. 4 și 5. — Membrană corioalantoidiană, 36 ore de la inocularea cu tulpina TG. Degenerescență vacuolară în stratul ectodermic, edem și ectazii capilare în mezoderm. Mann, 280 X.

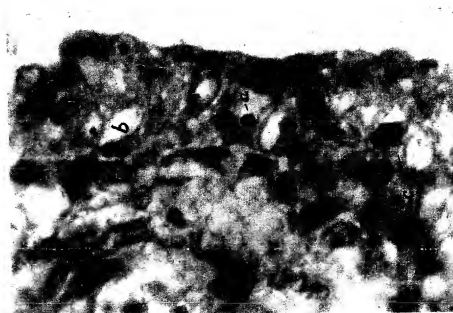


Fig. 6. — Membrană corioalantoidiană, 36 ore de la inocularea cu tulpina de ornitoză TG. a, formațiuni de incluziuni nucleare; b, celule vacuolate; c, plasmă nucleară. Mann, 810 X.



Fig. 5



Fig. 8



Fig. 7

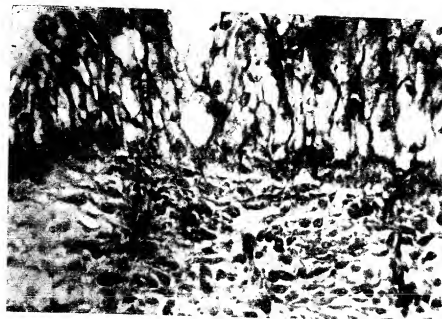


Fig. 9. — Membrană corioalantoidiană, 120 ore de la inocularea cu tulpina TG. Degenerescență vaculară avansată a celulelor ectodermice, dispariția formațiunilor asemănătoare incluziilor. Mann, 280 X.



Fig. 10. — Membrană corioalantoidiană, 132 ore după inocularea cu tulpina TG. Lipsa leziunilor morfologice celulare din straturi. Mann, 280 X.

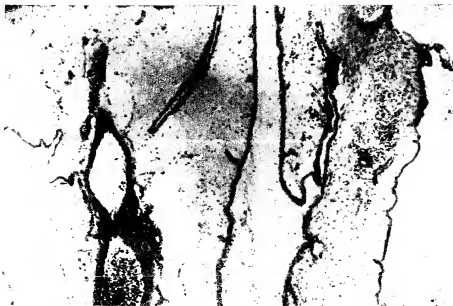


Fig. 11. — Membrană corioalantoidiană, 12 ore după inocularea tulpinii CR. Hiperemie, edem și infiltrat nodular în mezoderm. Mann, 56 X.

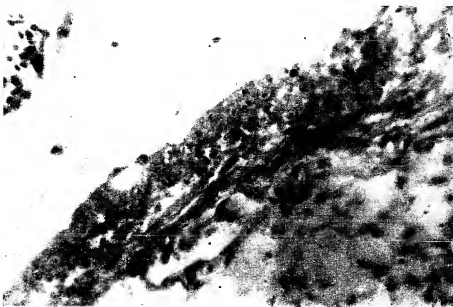


Fig. 12. — Membrană corioalantoidiană, 24 ore după inocularea cu tulpina CR. Ectodermul proliferat și leziuni degenerative celulare. Mann, 280 X.



Fig. 13. — Membrană corioalantoidiană, 60 ore după inocularea cu tulpina CR. În mezoderm, infiltrat monocitar și proliferare celulară. Mann, 56 X.

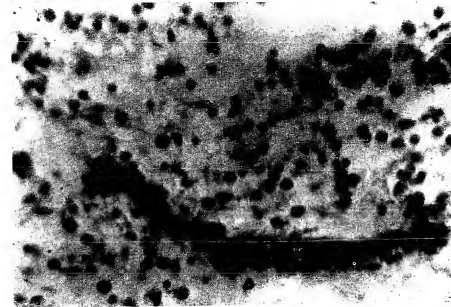


Fig. 14. — Membrană corioalantoidiană, 96 ore după inocularea cu tulpina CR. Mezodermul infiltrat cu elemente limfo-monocitare în jurul vasului. Mann, 290 X.

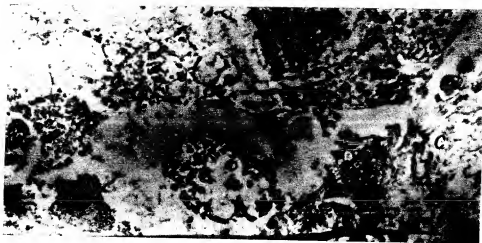


Fig. 15. — Secțiune ultrasubțire în membrana corioalantoidiană infectată cu virus orf, 36 ore de la inoculare, văzută la microscopul electronic. Stratul ectodermic: a, membrana celulară; b, degenerescență granulară și vacuolară în citoplasmă; c, nucleul degenerat, pulverulent. 3600 X.

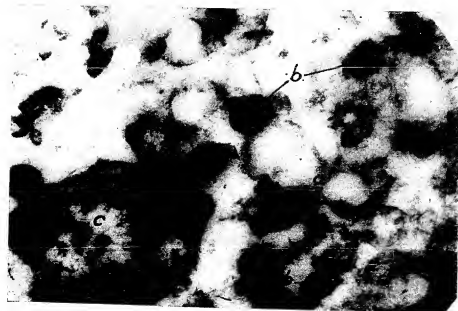


Fig. 16. — Idem. a, citoplasmă cu degenerescență celulară avansată; b, corpusculi elementari cu dimensiuni și densitate variabile; c, nucleul degenerat cu cromatină pulverulentă. 20 000 X.

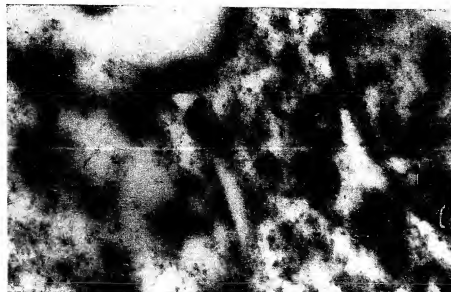


Fig. 17. — Secțiune ultrasubțire în membrana corioalantoidiană infectată cu virus orf, 24 ore de la inoculare, văzută la microscopul electronic. Corpusculi elementari cu dimensiuni mari în jurul nucleului. 20 000 X.

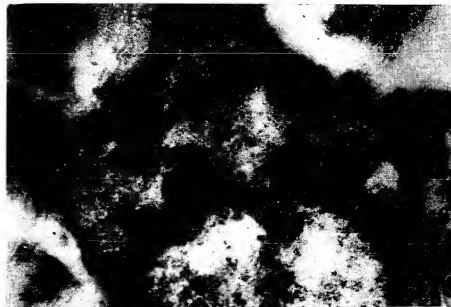


Fig. 18. — Idem. Corpusculi elementari cu dimensiuni mici și densitate mare. În citoplasmă se găsesc mitocondrii. Nucleul prezintă ușoară degenerescență vacuolară. 20 000 X.

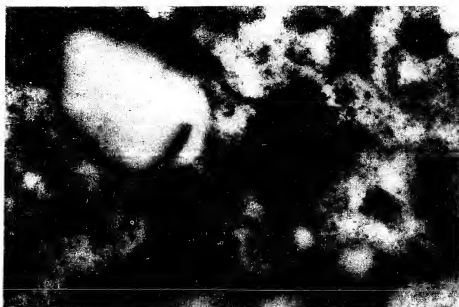


Fig. 19. — Secțiune ultrasubțire în membrana corioalantoidiană infectată cu virus ornitozic, 36 de ore de la inoculare, văzută la microscopul electronic. Corpusculi elementari aglutinați în jurul nucleului. În citoplasmă, vacuole de dimensiuni variabile. 20 000 X.

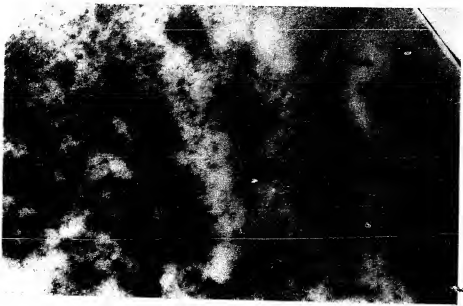


Fig. 20. — Idem, Corpusculi elementari înconjurați de o „barieră” citoplasmică. Nucleul este degenerat. 20 000 X.

De menționat, fapt constatat și în experiențele anterioare pe șoareci, prezența corpusculilor elementari în apropierea nucleilor.

Unii corpusculi apar sudați, blocul format fiind de aspect omogen, cu marginile neregulate (fig. 19). Alți corpusculi par a avea în jurul lor o barieră citoplasmică, constituția lor părinț granulară, ceea ce ar putea să indice un început de distrugere sub acțiunea apărării celulare (fig. 20).

DISCUȚII

Faptul că în celulele endoteliale ale capilarelor sanguine se găsesc corpusculi elementari arată că propagarea virusului se face probabil pe cale hematogenă.

Prezența în mezoderm a infiltratelor monocitare, în care unele celule au în interiorul lor corpusculi elementari fagocitați, indică una din modalitățile de infectare.

Bazându-ne atât pe datele obținute din experiențele noastre anterioare (pe șoareci și hamsteri), cât și pe rezultatele studiului relatat mai sus, am ajuns la concluzii diferite de cele ale lui Burnet și colaboratori (1).

După Burnet și colaboratori, infecția s-ar face exclusiv prin contactul direct, mecanic, dintre celula infectată și cea îndemnată. Acești autori nu semnalează procesul de fagocitare a virusurilor de către macrofage. Punerea în evidență a corpusculilor elementari în celulele endoteliale ale vaselor mici, cât și prezența lor în celulele din infiltratele inflamatorii, ilustrează prezența unei viremii în infecția cu virus ornitozic, ce se însoțește de un proces fagocitar. Aceste fapte au fost semnalate și în observațiile noastre anterioare, în boala experimentală la șoarece.

Apariția tardivă a leziunilor celulare determinate de tulpina CR (rață) se poate explica printr-o slabă adaptare a tulpinii la membrana corioalantoidiană, fapt constatat și prin titrul mai scăzut al tulpinii în reacția de hemaglutinare în urma inoculării tulpinii TG (gîscă). Apariția unor leziuni precoce s-ar datora unei patogenități mai marcate a acestei tulpini.

Din datele obținute, rezultă că tulpinile studiate au o patogenitate diferită cînd sînt inoculate în oul de găină embrionat.

Din cele semnalate mai sus, se deduce că studiul leziunilor histopatologice nu poate constitui un criteriu absolut pentru diferențierea tulpinilor de ornitoză. Observațiile noastre arată că modificările histologice sînt produse de virus, ca și de toxina pe care acesta o elaborează.

Acțiunea toxinei joacă un rol principal în determinarea modificărilor morfopatologice ce se produc în primele ore după inoculare, și care se traduc prin congestie, edem și infiltrație limfo-monocitară a membranelor ca și prin prezența de celule degenerate. Afirmatia noastră este justificată și de faptul că în primele ore după inoculare, nu pot fi puși în evidență corpusculi elementari în țesuturi.

Fără virus în celulă, virusul se prezintă inițial sub formă de corpusculi elementari cu morfologia normală (aspect polimorf, dimensi etc.), fapt observat și de Litwin. În următoarele ore se observă mărirea de volum a

corpuselelor, care sînt în strîns contact cu citoplasma. Ulterior, la examenul microscopic se observă apariția unui halo în jurul acestor corpusele mari, aspect ce sugerează imaginea unei foarte mici incluzii; după Litwin, corpuselele elementare elaborează o enzimă care produce digestia citoplasmei înconjurătoare, dînd naștere în acest mod unei vacuole ce-i înconjoară. Imaginea microscopică în acest moment este asemănătoare unei foarte mici incluzii.

Din studiul nostru rezultă că celulele membranei corioalantoidiene prezintă o rezistență față de infecția cu virusul ornitozic, dat fiind că la 132 de ore nu se mai întîlnesc corpuselele elementare.

După pătrunderea în celulă, la un moment dat, corpuselele sînt sudate într-un bloc ce ulterior este distrus de acțiunea citoplasmei, fiind înlocuit printr-o vacuolă.

Rezistența celulelor se mai traduce și prin faptul că începînd cu 72 de ore după inoculare se notează diminuarea treptată a modificărilor histopatologice.

Din lupta dintre macro- și microorganism, celulele organismului ies învingătoare, fapt ilustrat prin aspectul observat la 132 de ore după inoculare, cînd se produce totala refacere a celulei. La nivelul țesuturilor examinate nu se observă modificări patologice.

O dată cu dispariția leziunilor, virusul nu se mai găsește în celule, ceea ce explică supraviețuirea embrionului. Acest fapt arată că tulpinile noastre ornitozice au o virulență scăzută atunci cînd sînt inoculate pe cale intra-alantoidiană.

Aspectele corpuselelor elementare observate cu microscopul electronic pe secțiunile ultrasubțiri sînt întru totul asemănătoare celor semnalate de Litwin (3), corpuselele elementare cu dimensiuni mici fiind mai dense din punct de vedere optic decît cei mari. Dimensiunea lor se situează în limitele descrise de acest autor.

Prezența corpuselelor aglutinate într-un bloc s-ar explica prin reacția de apărare celulară, macroorganismul încercînd să limiteze acțiunea virusului.

CONCLUZII

1. Propagarea infecției ornitozice în țesuturile indemne se face și pe cale sanguină, elementele leucocitare avînd un rol însemnat în vehicularea virusului.
2. Modificările histologice produse în țesuturi se datorează inițial acțiunii toxinei și ulterior virusului însuși.
3. La tulpinile ornitozice folosite, inoculate pe membrana corioalantoidiană, deși prezintă o patogenitate diferită, criteriul histopatologic nu poate fi folosit pentru diferențierea lor.
4. Tulpina CR și tulpina TG prezintă o virulență slabă cînd sînt inoculate pe membrana corioalantoidiană, fapt ilustrat prin lipsa de leziuni la 132 de ore de la inoculare și supraviețuirea embrionilor.

5. Virusul pătruns în celulă se comportă inițial ca în experiențele anterioare făcute pe șoarece și hamster, însă nu ajunge să se multiplice, macroorganismul ieșind învingător din lupta cu microorganismul.

6. Microscopul electronic permite detectarea virusului în anumite etape ale procesului infecțios. Corpuselele elementare au aspecte diverse, întîlnindu-se forme mari cu densitate redusă, forme mici cu densitate mare și corpuselele elementare aglutinate datorită reacției de apărare celulară.

*Institutul de Infanteriobiologie
al Academiei R.P.R.*

К ИЗУЧЕНИЮ СОСТОЯНИЯ ОРНИТОЗНОГО ШТАММА И ВЫЗВАННЫХ ИМ МОРФОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НА ХОРИОАЛЛАНТОИСНОЙ МЕМБРАНЕ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ КУРИНОГО ЗАРОДЫША

РЕЗЮМЕ

Авторы изучали состояние орнитозных штаммов и вызванных ими морфопатологических изменений на хориоаллантоисной мембране развивающегося куриного зародыша.

Они показали, что распространение орнитозной инфекции в непораженных еще тканях происходит и гематогенным путем.

Гистологические изменения в начале обуславливаются токсинем, а впоследствии прямым воздействием орнитозного вируса.

Гистопатологический критерий не может применяться для дифференцировки штаммов со слабой вирулентностью при инокулировании хориоаллантоисной мембраны.

На тонких срезах под электронным микроскопом были обнаружены элементарные тельца с различным аспектом и размерами.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Хориоаллантоисная оболочка через 12 часов после инокулирования вирусом штамма орнитозного ТГ. Общий вид. Окраска по Манну. × 56.

Рис. 2. — То же. Ранняя стадия клеточного дегенеративного процесса, характерного до фрагментирования ядра. Окраска по Манну. × 823.

Рис. 3. — Хориоаллантоисная оболочка. Спустя 24 часа после инокулирования вирусом штамма орнитозного ТГ. Интенсивное разрастание эктодермы в виде почкования. Окраска по Манну. × 280.

Рис. 4. и 5. — Хориоаллантоисная оболочка через 36 часов после инокулирования штаммом ТГ. Дегенеративный вакуолярный процесс в эктодермальном слое, а также отек и расширение капилляров в мезодермальном слое. Окраска по Манну. × 280.

Рис. 6, 7 и 8. — Хориоаллантоисная оболочка через 36 часов после инокулирования орнитозного штамма ТГ. а — Образование, сходное с включениями; б — клетки с вакуолями; в — пики ядра. Окраска по Манну. × 840.

Рис. 9. — Хориоаллантоисная оболочка через 120 часов после инокулирования посредством штамма TG. Далеко зашедший вакуолярный дегенеративный процесс по Манну. $\times 280$.

Рис. 10. — Хориоаллантоисная оболочка через 132 часа после инокулирования штаммом TG. Отсутствие морфологических клеточных поражений. Окраска по Манну. $\times 280$.

Рис. 11. — Хориоаллантоисная оболочка через 12 часов после инокулирования штамма CR. Гиперемия, отек и узелковые инфильтраты в мезодермальном слое. Окраска по Манну. $\times 56$.

Рис. 12. — Хориоаллантоисная оболочка через 24 часа после инокулирования штаммом CR. Разрастание эктодермального слоя и клеточное дегенеративное поражение. Окраска по Манну. $\times 280$.

Рис. 13. — Хориоаллантоисная оболочка через 60 часов после инокулирования штаммом CR. В мезодермальном слое — моноцитарный инфильтрат и клеточное разрастание. Окраска по Манну. $\times 56$.

Рис. 14. — Хориоаллантоисная оболочка спустя 96 часов после инокулирования штаммом CR. В мезодермальном слое — инфильтрат с лимфоцитарными элементами вокруг кровеносных сосудов. Окраска по Манну. $\times 280$.

Рис. 15. — Исключительно тонкий срез, проходящий через хориоаллантоисную оболочку, инфицированную орнитозным вирусом через 36 часов после инокулирования и исследованную под электронным микроскопом. Эктодермальный слой. *a* — плазма; *b* — дегенеративный порошкообразный процесс ядра. $\times 3600$.

Рис. 16. — То же. *a* — Цитоплазма с далеко зашедшим клеточным дегенеративным процессом; *b* — элементарные тельца различных размеров и плотности; *c* — дегенеративный процесс ядра с порошкообразным хроматином. $\times 2000$.

Рис. 17. — Исключительно тонкий срез, проходящий через хориоаллантоисную оболочку, инфицированную орнитозным вирусом через 36 часов после инокулирования и исследованную под электронным микроскопом. В цитоплазме — вакуоли различных размеров. Атипично окрашенные оксидоидные элементарные тельца. $\times 20000$.

Рис. 18. — То же. Элементарные тельца, окруженные цитоплазматическим «барьером». Дегенеративный процесс на уровне ядра. $\times 20000$.

ETUDE DU COMPORTEMENT DES SOUCHES ORNITHOSIQUES ET DES MODIFICATIONS MORPHO-PATHOLOGIQUES QUELLES PROVOQUENT SUR LA MEMBRANE CHORIO-ALLANTOÏDE DE L'EMBRYON DE POULET EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié le comportement des souches ornithosiques et les modifications morpho-pathologiques qu'elles provoquent sur la membrane chorio-allantoïde de l'embryon de poulet en voie de développement.

Ils ont démontré que la propagation de l'infection ornithosique aux tissus indemnes a lieu aussi par la voie sanguine.

Les modifications histologiques initiales sont dues à la toxine; ultérieurement, elles sont dues à l'action du virus.

Le critérium histo-pathologique ne peut servir à différencier les souches qui ont manifesté une faible virulence lors de leur inoculation sur la membrane chorio-allantoïde.

Le microscope électronique a mis en évidence, sur des coupes minces, des corpuscules élémentaires aux aspects et dimensions différents.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Membrane chorio-allantoïde, 12 heures après l'inoculation du virus ornithosique, souche TG. Vue d'ensemble. Mann; $56 \times$.

Fig. 2. — Idem. Différents stades de dégénérescence cellulaire, allant jusqu'à la fragmentation du noyau. Mann; $523 \times$.

Fig. 3. — Membrane chorio-allantoïde, 24 heures après l'inoculation du virus ornithosique, souche TG. Prolifération intense de l'ectoderme, avec formation de bourgeons. Mann; $280 \times$.

Fig. 4 et 5. — Membrane chorio-allantoïde, 36 heures après l'inoculation de la souche TG. Dégénérescence vacuolaire dans la couche de l'ectoderme; œdème et ectasies capillaires dans le mésoderme. Mann; $280 \times$.

Fig. 6, 7 et 8. — Membrane chorio-allantoïde, 36 heures après l'inoculation de la souche ornithosique TG. *a*) Formations rappelant des inclusions; *b*) cellules vacuolisées; *c*) pyknose nucléaire. Mann; $840 \times$.

Fig. 9. — Membrane chorio-allantoïde, 120 heures après l'inoculation de la souche TG. Dégénérescence vacuolaire avancée des cellules ectodermiques; disparition des formations rappelant les inclusions. Mann; $280 \times$.

Fig. 10. — Membrane chorio-allantoïde, 132 heures après l'inoculation de la souche TG. Absence des lésions morphologiques cellulaires, des couches. Mann; $280 \times$.

Fig. 11. — Membrane chorio-allantoïde, 12 heures après l'inoculation de la souche CR. Hyperémie, œdème et infiltrat nodulaire dans le mésoderme. Mann; $56 \times$.

Fig. 12. — Membrane chorio-allantoïde, 24 heures après l'inoculation de la souche CR. Prolifération de l'ectoderme et lésions dégénératives cellulaires. Mann; $280 \times$.

Fig. 13. — Membrane chorio-allantoïde, 60 heures après l'inoculation de la souche CR. Infiltrat monocyttaire dans le mésoderme et prolifération cellulaire. Mann; $56 \times$.

Fig. 14. — Membrane chorio-allantoïde, 96 heures après l'inoculation de la souche CR. Infiltration du mésoderme, éléments lympho-monocytaires autour du vaisseau. Mann; $280 \times$.

Fig. 15. — Coupe ultra-mince de la membrane chorio-allantoïde infectée au virus ornithosique, 36 heures après l'inoculation; vue au microscope électronique. Couche ectodermique: *a*) membrane cellulaire; *b*) dégénérescence granulaire et vacuolaire dans le cytoplasma; *c*) noyau dégénéré, pulvérisant. $3600 \times$.

Fig. 16. — Idem. *a*) Cytoplasma à dégénérescence cellulaire avancée; *b*) corpuscules élémentaires de dimensions et densité variables; *c*) noyau dégénéré, à chromatine pulvérisante. $20000 \times$.

Fig. 17. — Coupe ultra-mince de la membrane chorio-allantoïde, infectée au virus ornithosique, 24 heures après l'inoculation; vue au microscope électronique. Corpuscules élémentaires de forte taille autour du noyau. $20000 \times$.

Fig. 18. — Idem. Corpuscules élémentaires de petite taille, fort denses. Mitochondries dans le cytoplasma. Légère dégénérescence vacuolaire du noyau. $20000 \times$.

Fig. 19. — Coupe ultra-mince de la membrane chorio-allantoïde infectée au virus ornithosique, 36 heures après l'inoculation; vue au microscope électronique. Corpuscules élémentaires agglutinés autour du noyau. Vacuoles de dimensions variables dans le cytoplasma. $20000 \times$.

Fig. 20. — Idem. Corpuscules élémentaires entourés d'une «barrière» cytoplasmique. Noyau dégénéré. $20000 \times$.

BIBLIOGRAFIE

1. BURNET F. M. a. ROUNTER P. M., Path. a. Bact., 1935, 40, 471.
2. NICOLAU ȘT. S., Elemente de inframicrobiologie generală, Ed. Acad. R.P.R., 1956, 297.
3. LITWIN J., J. Infect. Dis., 1949, 84, 125.
4. INABA I., OMORI T., MORIMOTO T., KUROGI H., KON I., ISHII S. a. MATSUMOTO N., Jap. J. exp. Med., 1958, 28, 225.
5. SĂRĂTEANU D., OPRESCU E. și DRĂGĂNESCU N., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, 9, 417.
6. SĂRĂTEANU D., NASTAS E., FUHRER B., OPRESCU E. și HUNG T., Studii și cercet. inframicrobiol., 1960, 11, 73.

IZOLAREA UNUI INFRAMICROB DINTR-UN FOCAR DE AVORT ENZOOTIC OVIN

DE

D. SĂRĂTEANU, C. SURDAN, GH. ȘORODOC și B. FUHRER-ANAGHONTE

Comunicare prezentată la Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 4 iulie 1960

După ce Stamp și colaboratori (10) au observat pentru prima dată avortul produs de un inframicrob la oale, în sud-estul Scoției, boala a fost semnalată și în alte țări.

Stamp, McEwen și Woll (10), McEwen, Stamp și Littlejohn (6), Littlejohn (5) descriu noi focare în Anglia, izolează agentul patogen și îl clasează în grupul pararickettsiilor.

Giroud, Roger și Dartois (2) în Franța, efectuând anchete serologice la bovine, ovine, caprine și scroafe în cursul diverselor sindroame urmate deseori de avort și de leziuni pulmonare, constată reacții pozitive față de antigenele pararickettsiene. Autorii izolează inframicrobul de la avortoni.

Morillon (7) arată marea extindere pe care au luat-o enzootiile de avort pararickettsian la oi, în Franța.

Lafrenière, Volhardt și Quatrefoies (4) descriu două epizootii de avort pararickettsian, în cursul cărora au avortat 50% din oi și au murit 12%. Într-una din epizootii, autorii au izolat concomitent virusul avortului ovin și *Bruceella melitensis*.

Young, Parker și Firchammer (11) descriu primele focare de avort pararickettsian la oi în S.U.A.

Ogneanov (8), în Bulgaria, depistează în 1957/1958 avortul inframicrobian la oi și izolează agentul patogen, pe care-l cultivă pe embrioni de găină de 5-7 zile. Același autor, în 1959, depistează boala în mai multe turme de oi din regiunea Plovdiv.

Kujumgiev și colaboratori (3) semnalează prezența anticorpilor fixatori de complement antioritotoxici într-o proporție de 2% la ovinele din Bulgaria.

În mod sigur boala este confundată de obicei cu avorturile enzootice bacteriene produse de salmonelle, brucele sau vibrio-fœtus.

Semnăările din ce în ce mai numeroase a infecţiilor cu inframicrobi din grupa ornitoză-psittacoză la păsări şi diferite specii de mamifere domestice, ne-au determinat să cercetăm prezenţa acestor inframicrobi în diferite afecţiuni ale animalelor.

Avortul infecţios al oilor este prezent în efectivele de oi din ţară, producând pagube economice. Până în prezent, etiologia acestor avorturi era socotită ca fiind pur bacteriană, izolându-se în special *Salmonella abortus ovis*, care este considerată ca agentul principal al acestei boli.

Având în vedere semnăările diferiţilor autori asupra etiologiei inframicrobiene a avorturilor la ovine, am întreprins o serie de cercetări într-o turmă de oi în care apăruse avortul enzootic, pentru a stabili dacă infecţia abortigenă nu avea o etiologie inframicrobiană.

În ultimii 3 ani nu s-au semnalat la oi cazuri de avort cu caracter enzootic sau alte boli infecţioase. Oile erau în stare fiziologică bună şi consumau furaj de bună calitate.

Avorturile au apărut exploziv în ultima fază a gestaţiei; numărul cazurilor a crescut treptat, luând caracterul unei enzootii.

Cu 2-3 zile înainte de avort, oile prezentau stare generală proastă, adinamie, erau somnolente şi aveau apetitul redus. Avortul se producea de obicei după apariţia unor semne premonitorii preabortive, manifestate prin colici şi scurgeri vaginale. Avortonii erau edemaţi, prezentând infiltraţii hemoragice în muşchi. În cavitatea toracică şi abdominală se găseau lichid sanguinolent în mare cantitate şi epanşamente fibrinoase, în special perihapice. Înveltoirile fetale erau edemate, prezentau infiltraţii hemoragice, fiind acoperite în unele zone de un depozit albicios aderent. Pe cotiledonele puternic infiltrate hemoragic, se observau întinse zone necrotice. După avort, oile au prezentat de obicei retenţia placentare, metrite cronice şi tulburări generale, care în unele cazuri au avut sfârşit letal. Revenirea la normal a oilor care au avortat se face în mod lent, unele animale rămânând cu afecţiuni genitale cronice. Unele oi, deşi făceau normal, aveau miei debili şi care mureau la scurt timp după naştere.

Din avortonii trimişi pentru diagnostic la laboratorul veterinar regional, cît şi din examenele bacteriologice efectuate de noi, s-a izolat în mod constant *Salmonella abortus ovis* în cultură pură.

MATERIAL ŞI METODA

Pentru izolarea eventuală a unui agent inframicrobian, am recoltat de la avortoni lichid peritoneal, pleural şi pericardic, precum şi fragmente cu leziuni din placenta şi cordonul ombilical.

Lichidele recoltate, ca şi suspensiile 1/10 obţinute prin triturarea placentei şi a cordonului ombilical, au fost aşezate din punct de vedere bacterian, prin tratarea cu un amestec de tetraciclină, streptomycină şi penicilină.

După controlul bacteriologic, produsele au fost inoculate la soareci şi în sacul vitelin al oului de găină embrionat, în vîrstă de 7 zile.

Inocularea soarecilor s-a făcut prin instalare intranasală sub narcroză (5-6 picături), pe cale intraperitoneală (0,2 ml) şi pe cale intracerebrală (0,02-0,03 ml). La 4-6 zile de la inoculare, soarecii au fost sacrificaţi, făcîndu-se treceri orbe. La fiecare trecere se făceau controale bacteriologice şi, pentru testarea prezenţei virusului, amprente din organul inoculat.

Ouăle inoculate au fost incubate la +37°C, fiind urmărite zilnic. Cele moarte între a 2-a şi a 7-a zi de la inoculare au fost deschise, cercetate din punctul de vedere al leziunilor, recoltîndu-se sacul vitelin, din care se făcea controlul bacteriologic şi amprenta pentru testarea prezenţei virusului. Frotiturile din organele soarecilor sacrificaţi, cît şi cele din sacul vitelin au fost colorate cu metoda Macchiavello. Sacii vitelini ai ouălor moarte, sterili din punct de vedere bacteriologic şi care pe amprentă prezentau corpusculi elementari au fost folosiţi pentru trecerile ulterioare.

Cu virusul de ovocultură din pasajul V, s-au inoculat soarecii pe cale intranasală, intraperitoneală şi intracerebrală, făcîndu-se pentru fiecare cale mai multe treceri.

Concomitent, un lot de soareci din aceeaşi crescătorie a fost inoculat pe aceleaşi căi şi cu aceeaşi doză, cu o suspensie de sac vitelin normal, constituind lotul martor.

După 4 treceri pe soareci a virusului de ovocultură, s-a revenit la cultivarea pe sacul vitelin.

Serurile recoltate de la o parte din oile care au avortat au fost cercetate prin R.F.C. în faţă de un antigen ornitoză, după tehnica indicată de Institutul Pasteur - Paris.

REZULTATE

Inocularea soarecilor cu produsele recoltate (lichid pleural, pericardic şi suspensie 1/10 din trituratul de placenta) nu a fost urmată de producerea unei boli mortale, cu toate că s-au efectuat 4 treceri orbe. La necropsie unele animale prezentau, la primul şi al doilea pasaj, discret exsudat pericardic şi pleural, zone de congestie pulmonară, spleno- şi hepatomegalie. Rari corpusculi elementari au fost puşi în evidenţă pe frotiturile făcute din organele soarecilor sacrificaţi în cursul primelor două treceri.

Deoarece după 4 pasaje orbe nu s-a obţinut adaptarea şi exaltarea agentului patogen pentru soarece, s-a renunţat la treceri ulterioare.

Pentru inocularea ouălor s-a folosit iniţial lichidul pericardic, pleural şi suspensia 1/10 din triturat de placenta, tratate cu antibiotice.

Deoarece în primele două treceri pe embrioni, liniile create prin inocularea lichidului pleural şi a suspensiei de placenta nu au putut fi purificate de flora bacteriană, trecerile în serie au fost continuate numai pe linia realizată prin inocularea lichidului pericardic, care s-a adaptat la cultivarea în sacul vitelin din primul pasaj. Produsele acestei linii erau sterile din punct de vedere bacterian.

Cu această linie s-au făcut pînă în prezent 6 pasaje, obţinîndu-se moartea embrionilor între a 2-a şi a 7-a zi, în proporţie de 81,8% (tabelul nr. 1).

Embrionii morţi erau sterili din punct de vedere bacterian şi prezentau leziuni hemoragice subcutanate şi periorbitare; membrana vitelină era hemoragică, friabilă, şi vitelusul difuz.

În marea majoritate a cazurilor, pe frotiturile făcute prin amprentă din membrana vitelină, s-a pus în evidenţă prezenţa a numeroşi corpusculi elementari situaţi intra- şi extracelular, colorabili în roşu şi albastru prin metoda Macchiavello. Cu materialul virulent obţinut din sacii vitelini recoltaţi la pasajul VI, s-au inoculat ouă pe cale alantoidiană, obţinîndu-se moartea embrionilor între a 3-a şi a 7-a zi, cu leziuni inflamatorii ale membranei corioalantoidiene, leziuni hemoragice ale embrionilor şi prezenţa de numeroşi corpusculi elementari în lichidul amnio-alantoidian şi pe membrana corioalantoidiană.

Adapare și cultura pe cel embrioid a infirmicobului avortului ovine și al altor
Tabelul nr. 1

Nr. de tracți de pasaj	Vârsta de pasaj la pasaj	Materialul folosit la pasaj	Cant. de material folosit	Mortalitatea embrioidelor după trecere						Prezența corpusele elementare pe cel embrioid
				zila a 1-a	zila a 2-a	zila a 3-a	zila a 4-a	zila a 5-a	zila a 6-a	
I	4	7 zile de pasaj	0,2 ml	—	3	1	—	—	—	+
II	4	"	"	—	1	1	—	—	—	+++
III	5	"	"	—	—	1	1	—	—	+++
IV	9	"	"	—	1	1	2	1	3	+++
V	11	"	"	—	2	2	—	5	2	+++
VI	11	"	"	—	—	2	3	2	1	+++
Total mortalitate pe zile				7	8	6	8	4	6	3
Procent mortalitate pe zile				15,9%	18,1%	13,6%	18,1%	9,09%	13,6%	4,5%

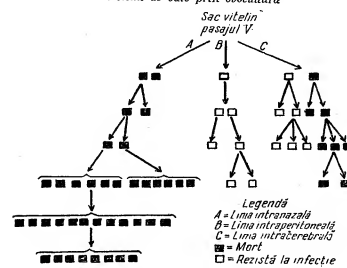
Șoarecii inoculați pe cale intranasală și intracerebrală cu material virulent de ovocultură din pasajul V au făcut din prima trecere o maladie mortală, care pînă în prezent a putut fi transmisă în 6 și respectiv 4 pasaje. Inocularea pe cale intranasală produce în mod constant moartea șoarecilor în proporție de 100% între a 3-a și a 5-a zi după inoculare.

Șoarecii inoculați prezintă la 24–48 de ore de la inoculare dispnee accentuată, anorexie, zburirea părului și stare de prostație. La necropsie se constată în mod constant bloc bronhopneumonic.

Șoarecii inoculați pe cale intracerebrală prezintă după 4–5 zile de la inoculare simptome meningo-encefalitice, asociate cu crize comițiale. În primul pasaj toți șoarecii au murit după 11 zile de la inoculare, pentru ca în pasajele ulterioare moartea să survină a 5-a și a 6-a zi.

Nu s-a reușit reproducerea unei maladii mortale prin inocularea aceluiși material virulent pe cale intraperitoneală la șoareci, în cursul celor trei treceri orbe efectuate (schema nr. 1).

Transmiterea la șoareci albi a infirmicobului izolat de la
avortul de oale prin ovocultură



Schema nr. 1

Inocularea șoarecilor cu suspensie 1/10 de membrană de sac vitelin normal nu a produs în nici un caz și pe nici o cale îmbolnăvirea și moartea șoarecilor, deși s-au făcut 3 pasaje orbe.

În frotiurile făcute din creier și pulmon de la șoarecii morți în urma maladii experimentale, s-a pus în evidență în mod constant prezența corpusele elementare intra- și extracelulare, cu aspect polimorf, colorați în roșu și albastru prin metoda Macchiavello.

Reinocularea ouălor cu materialul provenit din trecerea IV pe șoareci a produs moartea embrionilor cu aceeași lentitudine constatată anterior și cu prezența corpusele elementare intra- și extracelulare.

Cu serurile recoltate de la o parte din oile care au avortat, s-au obținut rezultate pozitive prin R.F.C. în 6 din 15 cazuri. Deoarece serurile au fost recoltate la puțin timp după avort, titrurile obținute au fost între 1/10 și 1/20.



Fig. 1. — Pulmon soarece. Colonie intracelulară de corpusculi elementari. Amprentă. Col. Macchiavello.

DISCUȚII

Din cercetările expuse rezultă că dintr-un focar de avort enzootic la oi s-a izolat un agent inframicrobian, concomitent cu *Salmonella abortus ovis*.

Caracterul epizootologic, evoluția clinică și modificările anatomo-patologice ale avortonilor și învelitorilor sint identice cu cele descrise de Stamp și colaboratori (10) și Young și colaboratori (11).

Izolarea primară a inframicrobului în sacul vitelin și insuccesul de transmitere directă la soarece confirmă teza susținută de Fagan (1), Moraillon (7) și Giroud și colaboratori (2), care au arătat că soarelele reprezintă un mediu mai puțin reactiv decât sacul vitelin al ouălor embrionate, ca procedeu de izolare primară a germinilor din grupa ornitoză-psittacoza.

Rezultatele obținute de noi prin adaptarea și exaltarea virulenței inframicrobului de ovocultură pentru soarece inoculați pe cale intracerebrală și intranasală și lipsa de patogenitate a aceluiași material pentru calea intraperitoneală confirmă cercetările lui F. Roger și A. Roger (9), care au constatat același lucru pentru virusul avortului oilor.

Titrurile obținute de noi în reacția fixării de complement pot fi luate în considerare ca specifice, dat fiind că de la titrul de 1/8 reacția este considerată pozitivă de către Young și colaboratori (11) și Ogneanov (8).

Posibilitatea potențializării unui agent inframicrobian aflat în stare latentă la soarece folosiți este exclusă, deoarece inocularea pe aceeași căi a unei suspensii 10% de sac vitelin normal la un lot de soarece din aceeași crescătorie nu a produs nici o modificare în starea sănătății acestora, chiar după 4 pasaje oarbe succesive. În sprijinul aceleiași afirmații vine și faptul că adaptarea inframicrobului la soarece a reușit numai după ce acest agent a fost în prealabil adaptat la sacul vitelin al oului embrionat.

Izolarea concomitentă din materialul patologic, de la oile care au avortat, a inframicrobului descris și a salmonellei *abortus ovis*, confirmă posibilitățile unei etiologii mixte, fapt constatat și de Lafenêtre și colaboratori (4).

Considerând rezultatele obținute din cercetările noastre, care arată că agentul inframicrobian izolat cultivă în bune condiții în sacul vitelin al oului embrionat de 7 zile, că se adaptează ușor și devine foarte patogen pentru soarece inoculați pe cale intranasală și intracerebrală, că este colorabil în roșu și albastru prin metoda Macchiavello, prezentând un polimorfism accentuat și o dimensiune mare, precum și localizarea sa intra- și extracelulară în organismele infectate, cit și rezultatele pozitive obținute prin R.F.C. cu serul oilor care au avortat față de antigenul ornitozie, ne determină să încadrăm agentul inframicrobian izolat în grupa parari-kettsilor, fiind similar virusului avortului enzootic al oilor descris de diferiți autori.

CONCLUZII

1. Dintr-un focar de avort enzootic ovin s-a izolat concomitent un agent inframicrobian și *Salmonella abortus ovis*.

2. Inframicrobul cultivă în sacul vitelin al oului embrionat de 7 zile și este patogen pentru soarece inoculați pe cale intranasală și intracerebrală.

3. În frotiurile făcute prin amprentă din membrana corioalantoidiană, din membrana sacului vitelin și din organele soarecelor infectați, s-au pus în evidență corpusculi elementari de dimensiune mare, polimorfi, extra- și intracelulari, colorați în roșu și albastru prin metoda Macchiavello.

4. Serurile oilor care au avortat dau reacții pozitive prin R.F.C. față de antigenul ornitozie, într-un titru de 1/10—1/20.

5. Caracterul epizootologic al bolii, proprietățile morfologice, tinctoriale și imuno-biologice ale inframicrobului izolat, ne determină să-l încadrăm între inframicrobi mamiferelor, din grupul ornitoză-psittacoza.

Institutul de Inframicrobiologie
al Academiei R.P.R.

ВЫДЕЛЕНИЕ ВИРУСНОГО АГЕНТА ИЗ ОЧАГА ОВЕЧЬЕГО ЭНЗООТИЧЕСКОГО АБОРТА

РЕЗЮМЕ

Авторы выделяют из очага овечьего энзоотического аборта одновременно вирусный агент и *Salmonella abortus ovis*.

Вирус культивируется в желточном мешке семидневного куриного зародыша. Он является патогенным для мышей при внутрибрюшном и внутримозговом инокулировании.

На мазках из желточной оболочки и из органов мышей, при окраске по Маккиавелло, наблюдаются элементарные тельца полиморфного аспекта, крупных размеров, расположенные внутри и внеклеточно, окрашенные в красный и голубой цвет.

На основании эпизоотологического характера болезни и морфологических, тинкториальных и иммунобиологических свойств выделенного вируса авторы считают, что данный агент сходен с энзоотическим вирусом аборта овец, принадлежащим группе орнитоза-пситтакоза.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — *Левое мыши*. Внутриклеточная колония элементарных тел. Оттиск. Окраска по Маккиавелло.

AGENT INFRAMICROBIEN ISOLÉ DANS UN FOYER D'AVORTEMENT ENZOOTIQUE OVIN

RÉSUMÉ

Dans un foyer d'avortement enzootique ovin, les auteurs ont isolé un agent inframicrobien en même temps que *Salmonella abortus ovis*. L'inframicrobe cultive dans le sac vitellin de l'œuf embryonné de 7 jours; il est pathogène pour les souris inoculées par voie nasale et cérébrale.

La coloration par la méthode de Macchiavello met en évidence, sur les frotis de membrane vitelline et organes de souris, des corpuscules élémentaires, intra- et extracellulaires, d'aspect polymorphe, de forte taille, qui ressortent en rouge et en bleu.

Le caractère épizootique de la maladie et les propriétés morphologiques, tinctoriales et immuno-biologiques de l'inframicrobe isolé déterminent les auteurs à le considérer similaire au virus de l'avortement enzootique des brebis, qui se range dans le groupe Ornithose-Psittacose.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — *Poumon de souris*. Colonie intracellulaire de corpuscules élémentaires. Empreinte. Col. de Macchiavello.

BIBLIOGRAPHIE

1. FAGAN R., in *Progress in Psittacosis Research and Control*, sub red. BRAUDETTE, Rutgers University Press, New Brunswick (New Jersey), 1958.
2. GIBBUD P., ROGER F. et DASTOIS N., C. R. Acad. Sci., 1954, 279, 3, 411.
3. КУЖУМДЖИЕВ И., ЗОРГАВСКИЙ Б., ДОЖНОВ М. и БЕЛОВ И., Изв. микро-биол. инст., 1950, 10, 91.
4. LAFFETTES H., VOLZARDT J. et QUATREFAGES H., Rev. Méd. Vét., 1958, 109, 81.
5. LITTLEJOHN A.K., Vet. Rec., 1950, 62, 371.
6. MOEWEN A. D., STAMP J. T. a. LITTLEJOHN A. I., J. Vet. Rec., 1951, 63, 196.
7. MORAUJON P., Rec. Méd. Vet. Alfort, 1957, 133, 379.
8. OGBURN D., Bul. Inform. științifică tehnică, Sofia, 1959, nr. 4.
9. ROGER F. et ROGER A., Ann. Inst. Pasteur, 1958, 94, 379.
10. STAMP J. T., MOEWEN A. D. a. WOLL J.A.D., Vet. Rec., 1950, 62, 251.
11. YOUNG S., PARKER H. a. FIREHAMME B.D., J. Amer. Vet. Med. Ass., 1958, 133, 374.

ASUPRA UNEI BOLI ERUPTIVE DATORITE UNUI VIRUS MARE

DE

C. MUȘETEANU, VALENTINA MUȘETEANU, N. PARASCHIVESCU și D. VIȘINESCU

*Comunicare prezentată la Institutul de Infarmacobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 22 iunie 1958*

În cursul anului 1957 am observat, evoluind paralel cu epidemia de gripă, o boală eruptivă pe care nu am putut-o încadra în nici una din bolile eruptive cunoscute.

La o serie din aceste cazuri am putut izola și cultiva pe ouă embrionate un virus asemănător cu cel descris de Giroud și Jadin¹.

În anul 1952, Giroud a descris un grup de virusuri, asemănător rickettsiilor și psittacozei din punctul de vedere al colorabilității și al forme, însă de dimensiuni între aceste două grupe (200—300 mμ) și cu caracter serologic propriu. Giroud le-a denumit neorickettsia. De atunci, într-o serie de publicații, Giroud cu diferiți colaboratori a demonstrat existența acestui grup de virusuri la o serie de cazuri ce prezentau clinic fie o encefalită, fie o infecție generalizată de tip septicemic, fie în cazuri de avort spontan. Descoperirea germenilor s-a făcut la cazuri observate în Africa centrală și în Franța. Cazuistica sa se întinde atât la oameni cât și la animale domestice (oi și vaci). La oameni, sindroamele descrise au caracter sporadic, la animale înbrăcând o formă de epizootie. S-ar părea că este vorba de o răspândire evasibucitară a virusului și de o diversitate de forme clinice.

Comunicarea de față are ca scop să facă cunoscute simptomele clinice ale bolnavilor de la care am izolat virusul, precum și datele de laborator pe care le-am putut căpăta.

¹ P. GIROUD et JEAN JADIN, *Isolément chez l'homme au cours de syndromes infectieux allant de l'exanthème simple à l'encéphalo-myocardite d'un agent virulent à la limite du groupe des rickettsies*, C. R. Acad. Sci., séance du 17 mai 1954, 228, 2039.

Observațiile noastre cuprind bolnavi pe care i-am îngrijit în cursul anului 1957, aștit în Spitalul de copii „Cotroceni”, cit și la consultațiile pe teren.

Primul caz observat a fost o bolnavă de 22 de ani, care prezenta o febră de 38°, dureri de cap, stare generală relativ bună, un oarecare grad de oboseală. La examenul obiectiv, o erupție generalizată constituită din plăci mari de 2–3 cm diametru, cu contur neregulat, geografic, de culoare roză. Conjunctivele injectate, dureri oculare cu ușoară fotobie. În rest, nimic deosebit. Deoarece urmărisem dezvoltarea ei de la vârsta de 5 ani, știm că avusese toate febrele eruptive obișnuite, adică: rujeolă, scarlatină, rujeolă. Reacția B.W. cit și reacția Weil-Felix au fost negative, iar hemograma nu a arătat nimic semnificativ. Evoluția bolii a durat o săptămână, erupția dispărând fără descumăție.

Convalescența a fost lungă, de o lună de zile, bolnava rămânând cu o jenă oculară timp de 2–3 luni.

După puțin timp, am întâlnit același sindrom la un copil de 9 ani, evoluind tot benign. Exact la două săptămâni de la apariția erupției, un frate mai mic, în vîrstă de 3 ani, face aceeași boală. Cele 3 îmbolnăviri au survenit în cursul primăverii. De la aceste cazuri nu am făcut nici o izolare de germeni.

În perioada iunie-octombrie am observat din nou acest sindrom; în 14 din aceste cazuri am putut face izolarea virusului. Simptomele lor erau următoarele: erupție mai mult sau mai puțin evidentă îmbrăcînd uneori un aspect asemănător scarlatinei sau rujeolei, mai netă pe părțile expuse la soare, în special pe partea superioară a toracelui. Boala era însoțită de un catar faringian și deseori de o injectare a conjunctivelor. Febra a evoluat între 38 și 39°. Boala propriu-zisă a durat 7 zile în cazurile fără complicații.

Singele recoltat steril din venă, inoculat pe mediile bacteriologice obișnuite, a rămas steril; însămintarea pe ouă embrionate de 7 zile este urmată de apariția unor formațiuni cocoide sau a unor mici bastonașe de dimensiuni de 200–300 mμ, colorate în roșu cu Giemsa, iar pe membrana corioalantoidă, care era edematiată, se dezvoltau leziuni caracteristice, ușor vizibile. Virusul este cultivat de-a lungul a 15 pasaje, prezentînd mereu aceleași caractere morfologice. Inocularea cu singe laocat în peritoneul șoarecilor albi produce o ascită cu mononucleare în care se găsește intra- și extracelular o enormă cantitate de formațiuni roșii asemănătoare cu cele care se găsesc în oul embrionat. Nu s-a făcut identificarea serologică a acestui germene.

La toți acești bolnavi o medicație simplă, pentru cazurile obișnuite, a fost suficientă. Formele mai grave au cedat la un tratament cu cloromicetina sau aureomicina în doze curente.

De la două cazuri mortale, am putut izola din organe același virus. Este vorba de un copil de 12 ani și un altul de 4 luni. Credem că este important de a descrie unul din cazurile mortale: un băiat de 12 ani, bine dezvoltat, prezintă brusc 39°. Medicul familiei îi pune diagnosticul de gripă și-i prescrie un tratament cu piramidon și vitamina C. Seara, febra scăzuse la 37°, bolnavul se simțea mult mai bine, totul părea să

reintre în normal. A doua zi, această stare părea să se mențină. Febra era între 37 și 38°, copilul s-a putut da jos din pat pentru o scurtă vreme. Deși nu s-a produs o ascensiune termică, fenomenele s-au agravat brusc: starea de moleșală apărută devenea alarmantă. După amiază, medicul găsește copilul în colaps periferic, pentru care-l internează de urgență în spital. Aici, cu toate îngrijirile acordate, bolnavul moare la 2 ore după internare, prin colaps precedat de o hematemeză.

Autopsia s-a făcut a doua zi dimineața, la 12 ore de la deces. Faptul că înainte de a muri copilul avusese o hematemeză, colapsul și evoluția rapidă, cu o scurtă perioadă febrilă, îndreptau diagnosticul către o hemoragie internă. Aceasta era pusă în legătură cu o lovitură de minge primită de băiat cu o zi înainte de a se îmbolnăvi. La autopsie, surprinderea noastră a fost mare în fața masivității leziunilor. Plămînul era plin de focare hemoragice, cu aspectul unei table de șah. La palpate era dur și remitent. Miocardul flasc și galben, ficat galben. Splina enormă, flască, norioasă, care se rade abundent, rinichii cu o evidentă degenerescență grasă a parenchimului. Suprarenalele normale. Stomacul plin cu un lichid brun, avea mucoasa acoperită cu puncte hemoragice. Mucoasa intestinului era de aspect normal. Creierul cu sufluziuni hemoragice.

Examenul microscopic al plămînului arată o alveolită hemoragică însoțită de un exsudat cu mononucleare. În bronhii se găsesc plăgi cu stafilococi. Probabil că infecția supraadăugată cu stafilococi a produs moartea. În concluzie:

Credem că am putut deosebi o boală de tip eruptiv, cu evoluție în general benignă, datorită unui virus mare asemănător cu cel descris de Giroud sub denumirea de neorickettsia.

ОБ ОДНОМ ВЫСЫПНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ, ВЫЗВАННОМ КРУПНЫМ ВИРУСОМ

РЕЗЮМЕ

Описывается до сих пор неизвестное сыпное заболевание, возбудителем которого является крупный вирус, вероятно, из группы неориккетсий.

À PROPOS D'UNE MALADIE ÉRUPTIVE DUE À UN GRAND VIRUS

RÉSUMÉ

Les auteurs décrivent une maladie inconnue, dont l'agent étiologique est un grand virus, appartenant probablement au groupe des neorickettsies.

MODIFICĂRILE METABOLISMULUI GLUCIDIC ÎN MEMBRANELE CORIOALANTOIDE *IN VITRO*, SUB INFLUENȚA INTERFERONULUI

DE

G. DANIELESCU, V. BOERU, I. ADERCA și M. IANCONESCU

Comunicare prezentată la Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 4 iulie 1960

În cursul unor experiențe efectuate pe culturi celulare de rinichi de cocoș, cu scopul de a pune în evidență activitatea interferonului asupra unor virusuri, am observat apariția unor modificări morfologice ale celulelor gazde, înainte de introducerea virusului în cultură. Acest fapt ne-a determinat să urmărim, în sistemul de cultură preconizat de Isaacs și Lindenmann pentru testarea interferonului (1), modificările metabolice ale celulelor membranei corioalantoide, în timpul celor 24 de ore de contact cu preparate de interferon și în timpul infecției cu virus gripal.

Deoarece se cunoaște importanța glucozei în multiplicarea virusurilor în culturi de țesuturi (2) (3) (4) (5), ne-am propus să urmărim variația cantității de glucoză din mediul folosit pentru menținerea *in vitro* a fragmentelor de membrană corioalantoidă utilizate pentru testarea produselor de interferon.

MATERIAL ȘI METODĂ

Interferonul a fost preparat după tehnica descrisă de Lindemann, Burke și Isaacs (6), folosindu-se o tulpină de virus gripal de tip A, tulpina P, inactivată prin raze ultraviolete. În acest scop, lichidul alantoidian proaspăt recoltat, conținând virusul gripal, a fost concentrat de 3 ori prin adsorbție pe hematici și eluție în soluție salină tamponată fosfatată cu pH 7.7. Eluatul a fost apoi expus în plăci Petri deschise acțiunii R.U.V. emise de o lampă tip BUV 30, la distanță de 21 cm. Plăcile au fost agitate în tot timpul expunerii, timpul total de iradiere fiind de obicei de 3 minute, urmând o transvazare a materialului în plăci Petri noi la 90 de secunde (7). În acest procedeu infectivitatea este întotdeauna complet pierdută, după cum am putut verifica prin două pasaje alantoidiene consecutive.

Zece membrane corioalantoide de la ouă embrionate de 10-11 zile au fost introduse într-un flacon Roux conținând 50 ml din suspensia de virus gripal, tulpina P, de tip antigenic A, concentrat și inactivat, care conținea 1280 doze hemaglutinante pe ml. După 3 ore de menținere la 37°C, fără agitare, membranele au fost îndepărtate, spălate de 2 ori în soluție Earle și suspendate în alți 50 ml din aceeași soluție. Flaconul Roux a fost incubat la 37°C, iar mediul a fost recoltat după 24 de ore și centrifugat la 1 000 i/m timp de 20 de minute. Lichidul astfel obținut a reprezentat preparatul de interferon. Testele făcute pentru prezența virusului infectant și titrul hemaglutinant au fost întotdeauna negative. Acest preparat s-a dovedit capabil să producă inhibarea multiplicării virusului gripal activ, în fragmente de membrană corioalantoidă, *in vitro*, în toate experiențele. Virusul interferit, respins, a fost reprezentat de aceeași tulpină P a virusului gripal A, sub formă de lichid alantoidian proaspăt în diluție de 10⁻⁵.

Experiența de interferență a fost făcută după tehnica dată de Lindenmann, Burke și Isaacs (6). Fragmente mici de membrană corioalantoidă, în greutate medie de 18-20 mg, au fost puse în contact cu 1 ml din preparatul de interferon sau materialul de control (sol. Earle), în care s-au introdus în prealabil antibiotece. Materialul a fost menținut timp de 24 de ore într-un aparat de rotat și incubat la 37°C.

Lichidele au fost apoi îndepărtate, înlocuindu-se cu un volum egal de suspensie de virus gripal tulpina P, în diluția de 10⁻⁴. După alte 48 de ore de incubare la 37°C în aparatul de rotat, lichidele au fost titrate individual prin testul de hemaglutinare.

Dozarea glucozei s-a făcut după tehnica descrisă de Hagedorn-Jensen. Pentru determinarea cantității de glucoză s-a folosit lichidul cumulat din 3 sau 4 tuburi-test sau din tuburi marcare. Martorii au fost reprezentați de un număr egal de tuburi cu cele test, în care fragmentele de membrană corioalantoidă au fost puse în contact cu soluție Earle, și tuburi în care s-a introdus numai soluție Earle, fără fragmente de membrană.

Rezultatele sînt date în mg de glucoză la 100 ml lichid. Valorile glucozei, așa cum se văd în tabele reprezintă cantitatea de glucoză exprimată în procente față de glucoza inițială de la ora 0, considerată 100%.

REZULTATE

Într-o serie de experiențe s-a urmărit comparativ consumul de glucoză din tuburile în care fragmente de membrană corioalantoidă au stat în contact cu preparatul de interferon și din tuburile marcare, după un interval de 24 de ore, adică momentul cînd în celula gazdă s-a stabilit condiția metabolică necesară realizării fenomenului de interferență.

S-a experimentat cu 3 preparate de interferon, I₁, I₂ și I₃, care în prealabil au fost testate pentru capacitatea lor de a împiedica multiplicarea virusului activ. Odată cu dozarea glucozei s-a repetat testarea capacității interferente a preparatului de interferon.

Dăm mai jos rezultatele obținute în cursul primelor 3 experiențe (tabele nr. 1 și 2).

Din datele prezentate rezultă că după 24 de ore celele membrane corioalantoide care au stat în contact cu soluție Earle fără interferon consumă mai multă glucoză comparativ cu cele care au stat în contact cu preparatul de interferon.

Pentru a surprinde momentul apariției acestei modificări de metabolism am repetat experiența urmărind consumul de glucoză la intervale mici de timp: 2 h 30 min, 5 h, 7 h și 10 h.

Media rezultatelor obținute în decursul a 3 experiențe, în care s-a folosit cel de-al 3-lea preparat de interferon (I₃), sînt redată în tabel nr. 3.

În tuburile rămase în experiență, după 24 de ore s-a scos preparatul de interferon din tuburile de experiență sau tamponul din tuburile marcare și s-a înlocuit cu virus gripal, pentru verificarea activității interferonului.

Tabelul nr. 1

Dozarea glucozei după 24 h de contact între membrană c.a. și interferon			
Interferon	Tuburi	0 h	24 h
I ₁	Earle	100*	88,18
	Earle + membrană	100	43,75
	Interferon ₁ + membrană	100	77,52
I ₂	Earle	100	101,05
	Earle + membrană	100	50,51
	Interferon ₂ + membrană	100	66,97
I ₃	Earle	100	97,36
	Earle + membrană	100	66,71
	Interferon ₃ + membrană	100	79,55

* sug. glucoză la 100 ml lichid.

Tabelul nr. 2

Testarea interferonului

Nr. tub	Interferon 1	Interferon 2	Interferon 3	Martor
1	0	0	0	4,58
2	0	0	0	5
3	0	0	0	5,58
4	0	0	0	5
5	0	0	0	6,25
6	0	0	0	5

Notă: Titurile hemaglutinante sînt exprimate în log₂ al diluției maxime la care hemaglutinarea a mai fost pozitivă.

Tabelul nr. 3

Media rezultatelor a 3 experiențe cu Interferon I₃

Tuburi	0 h	2 h 30 min	5 h	7 h	10 h	24 h
Earle	100	96,28	98,41	100	100	97,36
Membrană + Earle	100	95,88	92,20	81,67	77,86	60,71
Membrană + Interferon	100	97,61	91,65	94,25	79,31	79,55

Se observă din tabelul nr. 3 că în primele 5 ore fragmentele de membrană corioalantoidă tratate cu interferon consumă aproximativ aceeași cantitate de glucoză ca și martorii (membrană + Earle).

Am observat că în cazurile în care am scurtat timpul de contact membrană + interferon, după adăugarea virusului nu se mai producea fenomenul de interferență. După prelungirea acestui interval de timp la

Tabelul nr. 4
Testarea interferonului I₁

Nr. tub	Interferon 3	Martor
1	0	5,58
2	0	5
3	0	6
4	0	5
5	0	6
6	0	5

48 de ore, atât în tuburile membrană + interferon, cât și în cele membrană + Earle, virusul introdus nu s-a multiplicat, fapt demonstrat prin reacțiile negative de hemaglutinare. Acest rezultat este similar cu cel semnalat de Bader și Morgan, și anume că fibroblastele de șoarece nu suportă creșterea virusului psittacoziei, dacă sunt menținute cu două zile înainte de infecție într-un mediu ce conține numai săruri anorganice și glucoză (8). Am făcut această analogie întrucât și în cazul nostru „mediul de cultură” este reprezentat de o soluție salină tamponată, care conține ca element nutritiv numai glucoză (sol. Earle).

Am urmărit în continuare consumul comparativ de glucoză în tuburile în care membranele au fost tratate cu interferon și în cele martore și după adăugarea virusului interferit, pe un interval de 48 de ore, deci timpul cit tuburile de cultură sunt lăsate în aparatul de rotat, adică până când mediile sunt recoltate pentru testarea titrurilor hemaglutinante. Rezultatele acestei experiențe sînt redată în tabelul nr. 5.

Tabelul nr. 5
Dozarea glucozei după adăugarea virusului

Tuburi	0 h	2 h 30 min	5 h	7 h	10 h	24 h	48 h
Earle + virus	100	97,32	100	98,31	100,84	98,51	100,29
Membrană + virus	100	99,09	94,54	98,18	93,62	72,76	64,83
Membrană ₁ + virus	100	90,17	90,17	93,63	81,81	73,41	73,53

Din datele obținute rezultă că membranele corioalantoide tratate cu virus, care au stat în prealabil 24 de ore în contact cu tamponul Earle, consumă după 48 de ore mai multă glucoză din mediu, decât membranele tratate cu interferon.

Remarcăm că în primele ore de infecție, cu toate variațiile apărute în cursul experienței, consumul de glucoză este mai redus. Considerînd

rezultatele obținute în studierea metabolismului glucozei în timpul sintezei virusurilor poliomielitice pe culturi de țesuturi (5) (9), unde consumul de glucoză din mediu crește în cursul primelor ore de multiplicare a virusului, rezultatele obținute în experiențele noastre ar putea fi atribuite unei cultivări mai lente și mai sărace a virusului gripal în condițiile experienței (titrul HA maxim obținut după 48 de ore de la infectare este de 1/128), fapt ce se poate explica atât prin inoculul mic de virus, cantitatea de inhibitor liberată de preparatele de membrană corioalantoidă, cât și prin mediul de cultură folosit.

Membranele corioalantoide tratate în prealabil, după inocularea cu virus gripal făcută în aceleași condiții ca și la membranele care au servit ca martore, arată la 48 de ore un consum mai mic de glucoză decât membranele netratate cu interferon. Deși în toate experiențele reacția de hemaglutinare a fost negativă în mediul de cultură provenit de la membranele care au stat în contact cu preparatul de interferon, trecerile făcute pe ouă embrionate au arătat, în unele cazuri, că o cantitate foarte mică de virus, suficientă pentru o doză infectantă, dar fără să echivaleze o doză hemaglutinantă, este prezentă în aceste medii.

DISCUȚII

Din datele obținute prin cercetările expuse, reiese că interferonul modifică metabolismul celulelor membranei corioalantoide în sensul unei inhibări a consumului de glucoză din mediu, modificare ce devine decelabilă la 7 ore și se accentuează după 24 de ore de contact între celule și mediul care conține interferon.

Într-o notă preliminară, Isaacs arată cercetările în curs cu privire la efectul interferonului asupra metabolismului celular în curs cu privire la condiții experimentale diferite de ale noastre, el găsește o alterare în metabolismul fibroblastelor de embrion de găină tratate cu un preparat de interferon concentrat de 5—10 ori. Acest efect metabolic se manifestă printr-o scădere a consumului de oxigen și o glicoliză crescută. Diferența dintre rezultatele obținute de noi și de acest autor poate fi explicată prin folosirea unui model experimental deosebit. În timp ce în experiențele noastre am folosit, ca și în experiențele inițiale ale lui Isaacs, fragmente de membrană corioalantoidă ale căror celule sînt numai în supraviețuire în mediul tampon utilizat, în experiența sa, Isaacs folosește culturi celulare de fibroblaste de embrion de pui puse în condițiile posibilității de cultivare abundentă, datorită mediului de cultură folosit. În timp ce celula membranei corioalantoide face parte numai din învelișurile embrionare, țesut în care nu se pune problema unei proliferări active, ci numai a unui metabolism specializat, se știe că fibroblastele de pui, obținute în culturi direct din embrion, au o capacitate mare de proliferare și un metabolism foarte activ, atât în medii nutritive sărace, cât mai ales în medii nutritive bogate, ca cel folosit de autor. Această diferență principală între țesutul folosit de noi și cel folosit de Isaacs poate determina ca în celulele folosite de noi, menținute numai într-o soluție salină cu valoare

nutritivă scăzută și nu în mediu nutritiv, consumul de glucoză să fie inhibat de către prealabila lor menținere în interferon.

În experiențele noastre am putut constata de asemenea un consum mai scăzut de glucoză pentru membranele tratate cu interferon, în comparație cu martorul, și după adăugarea virusului, atât la 24 de ore cit și la 48 de ore. Membranele martore pe care virusul a cultivat consumă mai multă glucoză după 24-48 de ore de la infecție. Acest fapt corespunde cu constatările făcute de Smith și Kun (11), care au studiat multiplicarea unor virusuri pe membrane corioalantoide și au găsit o creștere a activității glicolitice după 24-48 de ore de la infecție, în momentul în care producția de virus atinge un nivel maxim.

Scăderea consumului de glucoză în celulele membranelor corioalantoide sub influența interferonului, în comparație cu membranele martore, indică o frinare a metabolismului glucidic. Eagle și Habel (4), determinând cantitatea necesară de glucoză pentru sinteza virusurilor poliomielitice pe celule HeLa, pun ipoteza participării atomilor de carbon ai glucozei la sinteza acizilor nucleici virotici din celula gazdă. Este posibil ca inhibarea metabolismului glucidic constatat de noi să fie una din cauzele interferenței sau a inhibării sintezei virusului sub influența interferonului.

Dată fiind acțiunea directă a interferonului de inhibare a metabolismului glucidic al celulei gazdă și deci indirectă asupra sintezei virusului, putem să ne explicăm în parte lipsa sa de specificitate, în sensul că interferonul preparat cu virus gripal poate inhiba și multiplicarea altor virusuri.

CONCLUZII

1. Interferonul produce scăderea consumului de glucoză a celulelor membranei corioalantoide menținute *in vitro*.
2. Modificările metabolismului glucidic studiat pot explica una din modalitățile de acțiune a interferonului în procesul de interferență a virusurilor.

Institutul de inframicrobiologie
al Academiei R.P.R.

ИЗМЕНЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ХОРИО-АЛЛАНТОИСНОЙ ОБОЛОЧКЕ *IN VITRO* ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИНТЕРФЕРОНА

РЕЗЮМЕ

Авторы определяют колебания количества глюкозы, содержащейся в среде, используемой для сохранения *in vitro* фрагментов хориоаллантоисной оболочки, употребляемых при тестировании продуктов интерферона.

Из полученных данных видно, что интерферон изменяет обмен клеток хориоаллантоисной оболочки в смысле торможения потребления глюкозы. Это изменение может быть выявлено через 7 часов и усиливается через 24 часа контакта клеток со средой, содержащей интерферон, то есть в тот момент, когда в клетке хозяина установилось обменное условие, необходимое для осуществления возбудителя интерференции.

Предварительно обработанные хориоаллантоисные оболочки при инокулировании гриппозного вируса потребляют меньше глюкозы, чем контрольные оболочки.

MODIFICATIONS DU MÉTABOLISME DES GLUCIDES DANS LES MEMBRANES CHORIO-ALLANTOÏDES *IN VITRO* SOUS L'INFLUENCE DE L'INTERFÉRON

RÉSUMÉ

Les auteurs déterminent les variations de la quantité de glucose du milieu employé pour maintenir *in vitro* les fragments de membrane chorio-allantoïde destinés au test des produits d'interféron.

Il résulte des données obtenues que l'interféron modifie le métabolisme des cellules de la membrane chorio-allantoïde dans le sens d'une inhibition du métabolisme des glucides. Cette modification est décelable dès la 7^e heure et s'accroît au bout de 24 heures de contact entre la cellule et le milieu qui contient l'interféron, c'est-à-dire au moment où la cellule hôte offre les conditions métaboliques nécessaires à la réalisation du phénomène d'interférence.

Les membranes chorio-allantoïdes traitées au préalable ont, après l'inoculation du virus grippal, un métabolisme des glucides diminué par rapport aux membranes témoins.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. ISAACS a. J. LINDENMANN, Proc. roy. Soc. B, 1957, 147, 258.
2. T. KUWATE a. S. SHIDA, Experientia, 1955, 11, 269.
3. M. D. EATON, Arch. ges. Virusforsch., 1952, 5, 53.
4. H. EAGLE a. K. HABEL, J. exp. Med., 1956, 104, 271.
5. B. H. LEVY a. S. BARON, J. Infect. Dis., 1957, 100, 2, 109.
6. J. LINDENMANN, D. BURKE a. A. ISAACS, Brit. J. exp. Path., 1957, 38, 551.
7. W. HENLE a. K. PAUCKER, Virology, 1958, 8, 181.
8. J. BADER a. H. MORGAN, J. exp. Med., 1958, 108, 617.
9. G. BECKER, N. GROSSOWITZ a. H. BERKOFF, Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1958, 97, 77.
10. A. ISAACS, Virology, 1960, 10, Letters to the Editors, 144.
11. H. D. SMITH a. E. KUN, Brit. J. exp. Path., 1954, 35, 1.

MODIFICAREA CURBELOR POLAROGRAFICE
ALE SÎNGELUI DE ȘOBOLAN CU CARCINOM T 8 GUÉRIN
DUPĂ INOCULAREA VIRUSULUI VACCINAL

DE

BIANCA ILIE și AURORA DUMITRIU

Este cunoscut faptul că evoluția tumorală produce dereglări metabolice ale întregului organism. Evidențierea acestor modificări ale organismului canceros prin metodele curențe de cercetare este dificilă.

Lucrarea de față pornește de la ipoteza că prin introducerea în organismul purtător de tumoare a unui agent stimulator al metabolismului tumoral, s-ar putea accentua modificările biochimice din restul organismului, ele putînd fi astfel mai ușor decelate.

Pentru verificarea acestei ipoteze am ales ca test biochimic modificarea grupărilor -SH- din singele animalelor cu tumori.

Datele din literatură arată că grupările sulfhidril au o importanță deosebită în creșterea tumorală.

După Weisberger și Pensky (1) țesuturile tumorale au o concentrație mai mare de -SH- decît țesuturile normale. În plasmă s-au găsit niveluri scăzute ale grupelor tiol în timpul fazei de creștere a tumorilor, ceea ce s-a atribuit unei nevoi crescute de -SH- a țesuturilor cu proliferare rapidă ale neoplasmului.

Încercarea de a stabili o diferență biochimică legată de grupele tiol între organismul canceros și necanceros nu a adus date suficiente de semnificative.

Pe baza constatărilor făcute de Waldschmidt-Leitz (2), că numărul grupărilor sulfhidril conținute în singele canceroșilor este scăzut față de necanceroși, R. Brdicka (3) descrie așa-zisa „reacție polarografică a cancerului”, care însă ulterior s-a dovedit a fi nespecifică.

Totuși, după cum afirmă unii autori, printre care Robinson (4), metoda poate da unele indicații diagnostice în cazul examenelor polarografice repetate.

Folosind metoda lui Brdicka pe animale cu tumori grefate, Godlewski și Chmielewsky (5) și Crossey (6) constată modificări polarografice care se accentuează o dată cu dezvoltarea tumorii.

Dacă tumoarea este îndepărtată chirurgical sau tratată prin Röntgen sau prin chimioterapie se produce revenirea la normal a curbelor proteice modificate.

Miroslav Ledonia (7) a încercat să sensibilizeze testul polarografic prin incubarea serului de cercetat cu hialuronidază. Dar nici cu această metodă nu s-au obținut modificări specifice în cancer.

Totuși, în țesuturile necanceroase ale animalelor cu tumori, unii autori au reușit să pună în evidență modificări biochimice, în anumite condiții realizate experimental.

Astfel Costăchel și Kițulescu (8), studiind cătepsinele în anumite condiții de mediu, au găsit diferențe mari între activitatea cătepsică din creierul, ficatul și rinichiul animalelor canceroase și necanceroase.

În lucrarea de față ne-am propus să facem mai evidente modificările grupelor tiol din singele animalului canceroas, prin intensificarea metabolismului tumoral, datorită acțiunii unui virus.

În literatura consultată nu am găsit o astfel de lucrare.

Virusul ales de noi a fost virusul vaccinal, cunoscând atât din literatură (9) cât și din lucrările noastre anterioare (10) (11) afinitatea acestui virus pentru tumorile epiteliale.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am lucrat cu tumoarea T 8 Guérin și cu virusul vaccinal. Determinarea grupărilor -SH- ale proteinelor sanguine s-a făcut cu polarograful tip Heyrovski.

Recoltarea singelui pentru analiza polarografică s-a făcut înainte de inocularea virusului și la 6, 10, 14, 18 zile după inoculare. Probele de singe total, diluate cu apă distilată în proporție de 1/3 au fost supuse polarografiei folosind 0,1 ml în 10 ml soluție test Brdicka, cuprinzând CoCl_2 0,008 M, NH_4 n/10 și NH_4Cl n/10. Polarograful a fost reglat cu sensibilitatea galvanometrului 1/100 și cu un curent de alimentare de 3,8 V.

Am lucrat în cinci serii de experiențe, pe un total de 66 de șobolani de ambele sexe, în greutate de circa 150 g fiecare.

Loturile experimentale au fost următoarele:

1. Șobolani fără tumori, inoculați cu vaccină $\frac{1}{10} \left(M + V \frac{1}{10} \right)$.
2. Șobolani cu tumori inoculați cu vaccină $\frac{1}{10} \left(T + V \frac{1}{10} \right)$.
3. Șobolani fără tumori, inoculați cu vaccină $\frac{1}{20} \left(M + V \frac{1}{20} \right)$.
4. Șobolani cu tumori, inoculați cu vaccină $\frac{1}{20} \left(T + V \frac{1}{20} \right)$.
5. Șobolani fără tumori, neinoculați cu vaccină (M).
6. Șobolani cu tumori, neinoculați cu vaccină (T).
7. Șobolani cu infecții cervicale (abcese) inoculați cu vaccină $\frac{1}{20} \left(I + V \frac{1}{20} \right)$.

REZULTATE

În tabelele nr. 1-5 și figurile 1-4 sînt redată modificările treptelor proteice din singele de șobolan după inocularea virusului vaccinal.

Tabelul nr. 1

Experiența I

Modelul experimental	Nr. șobolani	Înălțimea treptei proteice (mm)				Diferențele înălțimilor medii ale undelor polarografice de la inocularea virusului la ziua a 11-a (mm)
		inițial	5 zile	9 zile	11 zile	
$M + V \frac{1}{10}$	1	34	38	45	30	
	2	34	35	45	30	
	3	32	34	40	28	
	4	31	34	48	m	
	media	33	35	42	29	- 4
$T + V \frac{1}{10}$	5	34	40	37	22	
	6	36	38	35	25	
	7	35	30	34	m	
	8	35	30	24	m	
	media	35	34	32	23	-12

Tabelul nr. 2

Experiența II

Modelul experimental	Nr. șobolani	Înălțimea treptei proteice (mm)				Diferențele înălțimilor medii ale undelor polarografice de la inocularea virusului la ziua a 10-a (mm)
		inițial	5 zile	9 zile	11 zile	
$M + V \frac{1}{10}$	1	45	45	48	42	
	2	45	49	42	45	
	3	46	m	m	m	
	4	48	48	45	45	
	media	46	47	45	44	- 2
$T + V \frac{1}{10}$	5	47	45	43	35	
	6	40	35	42	m	
	7	40	38	40	30	
	8	45	m	m	m	
	media	44	40	41	32	- 12

Din datele acestor tabele rezultă următoarele: Șobolani cu tumori inoculați cu virus vaccinal prezintă o scădere pronunțată a treptelor proteice, începînd din ziua a 6-a și atîngînd mini-

Tabelul nr. 3
Experiența III

		Experimente III					Diferențele înălțimilor medii ale undelor polarografice de la inocularea virusului la ziua a 10-a (mm)
Modelul experimental	Nr. șobolani	Înălțimea treptei proteice (mm)					
		Inițial	6 zile	10 zile	14 zile	18 zile	
$M + V \frac{1}{10}$	1	41	43	48	42	—	
	2	46	46	45	41	42	
	3	46	46	45	45	42	
	4	47	45	40	47	—	
	5	45	37	43	47	—	
	media	45	43	42	44	42	
$T + V \frac{1}{10}$	6	46	40	25	34	41	
	7	45	38	30	33	—	
	8	48	38	25	37	40	
	9	45	36	32	m	43	
	10	45	35	31	34	—	
	media	46	37	30	34	41	
$T + V \frac{1}{20}$	11	40	30	30	28		
	12	46	35	31	m		
	13	44	36	25	33		
	14	44	35	30	33		
media	44	34	29	31	— 15		
M	15	43	m	m	m		
	16	45	42	39	—		
	17	45	40	—	—		
	18	47	40	42	—		
	19	47	42	42	—		
media	45	41	41	— 4			
T	20	43	41	40			
	21	40	37	41			
	22	42	43	44			
	23	35	39	36			
	media	40	40	40		0	

mul în ziua a 10-a — a 11-a, când se constată față de cifra inițială diferențe de 12—16 mm. Către ziua a 14-a după inoculare începe revenirea treptelor proteice spre valorile inițiale.

Șobolanii fără tumori, inoculați cu virus vaccinal, prezintă în diversele experiențe o scădere neînsemnată a treptelor proteice, oscilând între 2 și 5 mm după 10 zile de la inocularea virusului.

Diferențele până la 4 mm pot fi considerate nesemnificative, deoarece și la șobolanii martori, fără tumoare și neinoculați cu virus vaccinal se constată o diferență de 4 mm între I-a și a IV-a dozare.

Tabelul nr. 4
Experiența IV

Modelul experimental	Nr. șobolani	Înălțimea treptei proteice (mm)				Diferențele înălțimilor medii ale undelor polarografice de la inocularea virusului la ziua a 10-a (mm)
		Inițial	6 zile	10 zile	14 zile	
$M + V \frac{1}{20}$	1	45	35	34	34	
	2	36	35	34	36	
	3	38	34	28	36	
	4	33	m	m	m	
	5	35	32	32	32	
	media	37,4	34	32	34	— 5,4
$T + V \frac{1}{20}$	6	36	29	18	27	
	7	35	m	m	m	
	8	34	22	20	35	
	9	33	25	20	m	
	10	35	23	m	m	
	media	34,6	24,7	19,3	31	— 15,3
T	11	32	31	30	21	
	12	33	28	25	29	
	13	35	30	25	m	
	14	—	31	23	32	
	15	—	m	m	m	
	media	33	30	26	31	— 7

Tabelul nr. 5
Experiența V

Modelul experimental	Nr. șobolani	Înălțimea treptei proteice (mm)				Diferențele înălțimilor medii ale undelor polarografice de la inocularea virusului la ziua a 11-a (mm)
		Inițial	6 zile	10 zile	14 zile	
$M + V \frac{1}{20}$	1	45	45	43	42	
	2	45	45	45	45	
	3	42	45	46	43	
	media	44	45	45	43	+ 1
$T + V \frac{1}{20}$	4	45	42	33	37	
	5	45	32	36	45	
	6	45	35	36	41	
	media	45	36	35	41	— 10

Tabelul nr. 5 (continuare)

Modelul experimental	Nr. șobolani	Înălțimea treptei proteice (mm)				Diferențele înălțimilor treptelor din singele de șobolani inoculați cu virusul la ziua a 11-a (mm)
		Initial	6 zile	10 zile	14 zile	
Infer(II) + V $\frac{1}{20}$	nevindecate	7	40	45	33	31
	8	36	36	36	35	
	9	43	35	38	43	
	media	39,6	38,6	36	36	-3,6
	vindicate	10	40	35	48	48
	11	42	37	45	45	
	12	40	45	45	50	
	media	41	39	46	47,6	+ 5

Șobolani cu tumori, neinoculați cu virus, prezintă cifra inițială ușor scăzută față de martori. Această cifră se menține la același nivel (experiența III) sau scade cu 7 mm (experiența IV).

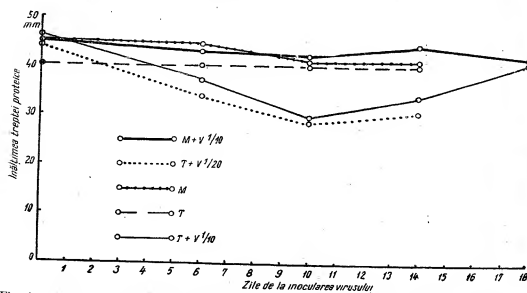


Fig. 1. — Modificările treptelor polarografice din singele de șobolani, după inocularea virusului vaccinal (exprimate în mm). Experiența III.

Legenda:
M — șobolani martori fără tumoare. T — șobolani cu tumoare. M + V $\frac{1}{10}$ — șobolani fără tumoare inoculați cu virus vaccinal în diluție $\frac{1}{10}$. T + V $\frac{1}{20}$ și T + V $\frac{1}{10}$ — șobolani cu tumoare inoculați cu virus vaccinal în diluție $\frac{1}{10}$ și $\frac{1}{20}$.

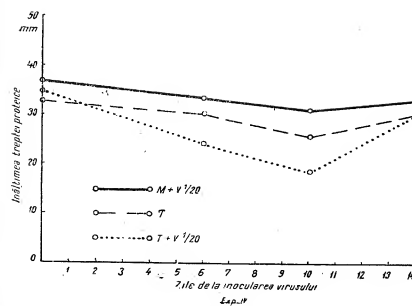
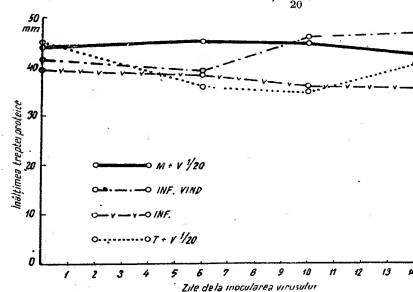
Fig. 2. — Modificările treptelor polarografice din singele de șobolani după inocularea virusului vaccinal (exprimate în mm). Experiența IV. Aceeași legendă ca la figura 1 și M + V $\frac{1}{20}$ — șobolani fără tumoare inoculați cu virus vaccinal în diluție $\frac{1}{20}$.

Fig. 3. — Modificările treptelor polarografice din singele de șobolani după inocularea virusului vaccinal (exprimate în mm). Experiența V. Inf. = șobolani cu abcese cervicale evolutive. Inf. vind. = șobolani cu abcese cervicale în curs de vindecare. Restul legendei ca la figura 1.

Tabelul nr. 5 (continuare)

Modelul experimental	Nr. șobolani	Înălțimea treptei proteice (mm)				Diferențele înălțimilor treptei așezând poliarografice de la inocularea virusului la ziua a 11-a (mm)
		Inițial	6 zile	10 zile	14 zile	
Infecții + V $\frac{1}{20}$	nevindecate	7	40	45	33	31
	8	36	36	36	35	35
	9	43	35	38	43	43
	media		39,6	38,6	36	36
						-3,6
vindecate	10	40	35	48	48	
	11	42	37	45	45	
	12	40	45	45	50	
	media	41	39	46	47,6	
						+ 5

Șobolani cu tumori, neinoculați cu virus, prezintă cifra inițială ușor scăzută față de martori. Această cifră se menține la același nivel (experiența III) sau scade cu 7 mm (experiența IV).

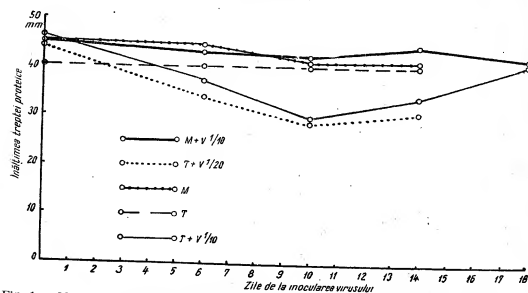


Fig. 1. — Modificările treptelor polarografice din singele de șobolan, după inocularea virusului vaccinal (exprimate în mm). Experiența III.

Legendă:
M = șobolani martori fără tumoare. T = șobolani cu tumoare. M + V $\frac{1}{10}$ = șobolani fără tumoare inoculați cu virus vaccinal în diluție $\frac{1}{10}$. T + V $\frac{1}{20}$ și T + V $\frac{1}{10}$ = șobolani cu tumoare inoculați cu virus vaccinal în diluție $\frac{1}{20}$ sau $\frac{1}{10}$.

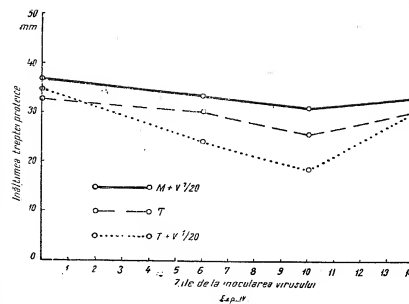


Fig. 2. — Modificările treptelor polarografice din singele de șobolan după inocularea virusului vaccinal (exprimate în mm). Experiența IV. Aceeași legendă ca la figura 1 și M + V $\frac{1}{20}$ = șobolani fără tumoare inoculați cu virus vaccinal în diluție $\frac{1}{20}$.

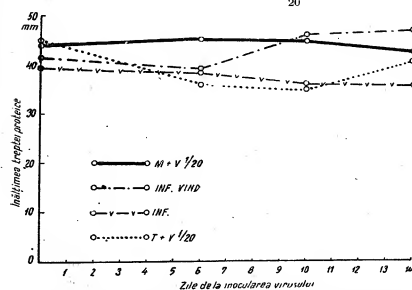


Fig. 3. — Modificările treptelor polarografice din singele de șobolan după inocularea virusului vaccinal (exprimate în mm). Experiența V. Inf. = șobolani cu abcese cervicale evolutive. Inf. vinđ. = șobolani cu abcese cervicale în curs de vindecare. Restul legendei ca la figura 1.

Șobolanii cu infecții cervicale (abcese) care au evoluat în cursul experienței au prezentat trepte proteice inițial scăzute față de martori și față de șobolanii cu tumori. Până în ziua a 10-a această scădere se mai accentuează cu 4 mm.

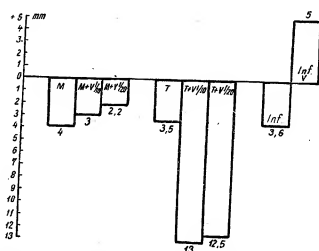


Fig. 4. — Diferențele înălțimilor medii ale unei polarografice de la inocularea virusului până în ziua a 11-a (exprimate în mm). Aceași legendă ca la figura 3.

Șobolanii ale căror infecții s-au vindecat în cursul experienței au prezentat o cifră inițial scăzută față de martori, iar în timpul vindecării cifra a crescut peste valoarea inițială cu 5 mm.

DISCUȚII

Datele cumulate prin repetarea de cinci ori a modelului experimental demonstrează că există modificări biochimice importante ale proteinelor cu sulf în singele animalelor cu tumori, comparativ cu martorii. Aceste modificări apar evidente atunci când șobolanii sunt inoculați cu virusul vaccinal. În aceste condiții, la șobolanii canceroși, după 10 zile de la inocularea virusului, scăderea undelor polarografice este de 3–6 ori mai accentuată decât la martori.

După cum arată Tovarnițki (12) „există foarte puține lucrări cu privire la biochimia celulelor animale și ale omului în cazul lezării acestora în cursul virozelor”.

Dintre datele menționate de Tovarnițki, semnalăm lucrarea lui Rivkind și Sen, care au studiat metabolismul acizilor nucleici în cazul cultivării virusului gripal în diferite medii: plămâni de șoarece, tumori maligne.

Prezența virusului nu a avut influență asupra cantității absolute de acizi nucleici, totuși intensitatea metabolismului acizilor nucleici s-a schimbat mult în cursul infecției și, ceea ce este important de subliniat, schimbarea s-a produs în mod diferit după mediul pe care a fost cultivat virusul.

Experiențele noastre arată că modificările cantitative ale factorilor activi polarografici din organismul canceros ating o intensitate maximă către ziua a 10-a — a 11-a, după care revin la normal, deși virusul continuă să existe în organism.

Aceste constatări pot fi corelate cu cele ale lui Wind (citată după (13)), care constată că în virozele vegetale activitatea respiratorie a plantei crește considerabil imediat ce virusul pătrunde în țesuturi; după acest șoc inițial totul revine progresiv la normal, deși cantitatea de virus continuă să crească.

Rămâne de lămurit problema dacă există un paralelism între cantitatea de virus acumulată în tumoare și intensitatea modificărilor biochimice.

Faptul că modificările grupelor tiol din singele șobolanului canceros sint de 3 până la 6 ori mai accentuate decât la șobolanii necanceroși, la 10 zile după inocularea virusului vaccinal, deschide posibilitatea folosirii metodei în scop diagnostic.

În privința specificității reacției, primele noastre rezultate pledează pentru existența acestei specificități. Prezența infecțiilor scade înălțimea treptelor proteice, însă acestea se mențin la valori apropiate, producându-se o scădere doar de 3–4 mm în ziua a 10-a după inocularea virusului.

La șobolanii cu infecții evolutive nu s-a produs revenirea treptelor proteice la normal în ziua a 14-a, iar la cei ale căror infecții s-au vindecat în decursul experienței, în ziua a 14-a treptele proteice au atins valori crescute cu 4–5 mm peste valoarea inițială.

Desigur însă că sint necesare noi experiențe de confirmare, pe loturi mai mari de animale, cu diferite infecții acute și cronice.

O altă problemă pe care o ridică experiența noastră este aceea a decelării indirecte a prezenței virusului în tumoare, în cursul experiențelor de oncologizării a tumorilor prin virusuri. Metoda poate fi încercată pentru cazurile în care virusul nu poate fi decelat în tumoare, deși produce modificări clinice și morfologice.

Trebuie cercetat dacă modificările grupărilor sulfhidril din singe sint consecutive celor produse în tumoare.

De asemenea trebuie studiate și alte modificări biochimice produse prin inocularea virusului la animale cu tumori.

Rămâne de lămurit și problema: care componentă a virusului este responsabilă de modificările semnalate.

Toate aceste întrebări deschise în fața noastră necesită cercetări ulterioare.

CONCLUZII

1. Inocularea virusului vaccinal produce la șobolanii cu tumoare Guérin o scădere a treptelor proteice din singe, atingând 12–16 mm, în timp ce la șobolanii martori scăderea atinge 2–5 mm.

2. Scăderea treptelor proteice la șobolanii cu tumoare inoculată cu virus vaccinal devine evidentă în ziua a 6-a, atinge intensitatea maximă în ziua a 10-a—11-a și revine la normal în ziua a 14-a.

3. La animalele cu abcese cervicale treapta proteică este inițial scăzută față de martori și se menține la aceleași valori scăzute — cu oscilații de 3—4 mm — timp de 14 zile după inocularea virusului.

Institutul Oncologic — București

ИЗМЕНЕНИЕ ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКИХ КРИВЫХ КРОВИ КРЫС, НОСИТЕЛЕЙ КАРЦИНОМЫ Т8 ГЭРЕНА, ПРИ ИНОКУЛЯЦИИ ВАКЦИНАЛЬНОГО ВИРУСА

RÉSUMÉ

Авторы изучали изменения SH-групп крови, происходящие при инокуляции вакцинального вируса крысам, носителям опухоли Гэрена по сравнению с крысами без опухоли.

Проведенные полярографические определения установили следующее:

1. Инокуляция вакцинального вируса обуславливает у крыс-носителей опухоли Гэрена, понижение белковых ступеней в крови, достигающее до 12—16 мм, в то время как у контрольных крыс понижение равняется 2—5 мм.

2. Понижение белковых ступеней у крыс-носителей опухоли, инокулированных вакцинальным вирусом, становится явным на 6-й день, достигая максимальной интенсивности на 10—11-й день, а на 14-й день происходит возвращение к норме.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Изменения полярографических ступеней в крови крысы при инокуляции вакцинального вируса (выраженные в мм). Опыт III.

Легенда: M — контрольные крысы без опухоли; I — крысы-носители опухоли; M + V $\frac{1}{10}$ — крысы без опухоли, инокулированные вакцинальным вирусом в разведении 1/10; T + V $\frac{1}{10}$ и T + V $\frac{1}{20}$ — крысы-носители опухоли, инокулированные вакцинальным вирусом в разведении 1/10 или 1/20.

Рис. 2. — Изменения полярографических ступеней в крови крысы при инокуляции вакцинального вируса (выраженные в мм). Опыт IV. Обозначения те же, что и на рис. 1; M + V $\frac{1}{20}$ — крысы без опухоли, инокулированные вакцинальным вирусом в разведении 1/20.

Рис. 3. — Изменения полярографических ступеней в крови крысы при инокуляции вакцинального вируса (выраженные в мм). Опыт V. Inf. — крысы с эволютивными абсцессами шейной области. Inf. ind. — крысы с абсцессами шейной области в период реконвалесценции. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Рис. 4. — Разница средних высот полярографической волны с момента инокуляции вируса до 11-го дня (выраженная в мм). Обозначения те же, что и на рис. 3.

MODIFICATION DES COURBES POLAROGRAPHIQUES DU SANG DU RAT PORTEUR D'UN CARCINOME T8 DE GUÉRIN APRÈS L'INOCULATION DU VIRUS VACCINAL

RÉSUMÉ

Les auteurs ont étudié les modifications des groupes -SH sanguins, qui surviennent après l'inoculation du virus vaccinal à des rats porteurs d'une tumeur Guérin, comparativement aux rats exempts de tumeur. Les déterminations polarographiques effectuées démontrent ce qui suit :

1. L'inoculation du virus vaccinal produit chez les rats porteurs d'une tumeur Guérin une baisse des degrés protéiques du sang, allant jusqu'à 12—16 mm, tandis que, chez les rats témoins, cette baisse n'est que de 2 à 5 mm.

2. Chez les rats à tumeur et inoculés par la suite avec le virus vaccinal, la baisse des degrés protéiques devient évidente le 6^e jour, atteint une intensité maximum vers les 10^e — 11^e jours et revient au normal le 14^e jour.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Modifications des degrés polarographiques du sang du rat après l'inoculation du virus vaccinal (en mm). Expérience n° III.

Légende : M = rats témoins, exempts de tumeur ; T = rats porteurs de tumeur ; M + V $\frac{1}{10}$ = rats exempts de tumeurs, inoculés avec du virus vaccinal dilué au 1/10^e ; T + V $\frac{1}{10}$ et T + V $\frac{1}{20}$ = rats porteurs de tumeur, inoculés avec du virus vaccinal dilué au 1/10^e ou 1/20^e.

Fig. 2. — Modifications des degrés polarographiques du sang du rat après l'inoculation du virus vaccinal (en mm). Expérience n° IV. Même légende que précédemment et, en sus :

M + V $\frac{1}{20}$ = rats exempts de tumeur, inoculés avec du virus vaccinal dilué au 1/20^e.

Fig. 3. — Modifications des degrés polarographiques du sang du rat après l'inoculation du virus vaccinal (en mm). Expérience n° V. Inf. = rats à abcès cervical évolutif ; Inf. ind. = rats à abcès cervical en voie de guérison. Même légende que pour la figure 1.

Fig. 4. — Différences des hauteurs moyennes de l'onde polarographique, à partir de l'inoculation du virus jusqu'au 11^e jour (en mm). Même légende que pour la figure 1.

BIBLIOGRAFIE

1. S. WIEBERGER și J. JACK PENSKE, *Cancer Res.*, 1958, **18**, 1301.
2. WALDSCHMIDT-LEITZ, *Z. Physiol. Chem.*, 1939, **261**, 1.
3. R. BEDICKA, *Biol. Listy*, 1937, **22**, 39.
4. A. ROBINSON, *Proc. Internat. Pol. Congr. (Prague)*, 1951, 213.
5. H. GODLEWSKY și J. CAMELEWSKY, *Csl. onkologia*, 1956, **1**.
6. L. M. CROSBY, *Proc. Internat. Pol. Congr. (Prague)*, 1951, 23.
7. M. LEDONIA, *Csl. onkologia*, 1956, **1**, 22.
8. O. COSTĂCHEL și I. KITULESCU, *Analele Rom.-Sov. Seria oncologie*, 1957, **4**, 3.
9. C. LEVADITI și S. NICOLAU, *C. R. Soc. Biol.*, 1921, **17**, 870.
10. O. COSTĂCHEL, E. NASTAC și B. ILIE, *Studii și cercet. inframicrobiol.*, 1959, **10**, **4**, 425.
11. — *Studii și cercet. inframicrobiol.*, 1960, **10**, **1**, 31.
12. V. I. TOVARNIKI, *Studii și cercet. inframicrobiol. microbiol. parazitol.*, 1953, **1-2**, 7.
13. F. TATEAU și E. NEUZIL, in *Pathologie chimique*, I, J. POLONOVSKI, Masson, Paris, 1952.

STUDIUL SEROTONINEI ÎN HEPATITA EPIDEMICĂ

DE

PIERRETTE ATHANASIU, M. ANDREESCU și M. IALOMÎTEANU

Hepatita epidemică constituie în prezent una din problemele esențiale de sănătate publică, motiv pentru care toate sectoarele cu profil de epidemiologie și de boli infecțioase, precum și institutele de cercetare științifică de specialitate își consacră o bună parte din activitatea lor în scopul depistării, prevenirii și tratării cât mai eficace a acestei boli. Așa cum arată acad. St. Nicolau (1), hepatita epidemică prezintă o curbă ascendentă a morbidității în cursul ultimilor ani, fapt care a impus îmbunătățirea metodelor de profilaxie. În acest sens, depistarea, diagnosticarea precoce și sigură a cazurilor de îmbolnăvire constituie o primă condiție, alături de celelalte măsuri antiepidemice. În esență, este vorba de a putea diferenția cu suficientă certitudine hepatita epidemică de alte boli sau sindroame clinice asemănătoare, fără a fi nevoiți, din lipsă de argumente precise, să ajungem la fixarea unui diagnostic numai după un timp îndelungat.

Testele de disfuncție hepatică efectuate în mod curent în toate spitalele și laboratoarele de igienă se dovedesc destul de inefficiente într-un număr de cazuri, în special în formele anicterice de hepatită. Treptat, ca urmare a cercetărilor asidue în scopul găsirii unor teste de laborator cât mai fidele, au apărut dozările de fermente în ser (transaminaze, fosfataze, aldolaza) (2) (3), cercetarea sideremiei etc. În perioada existenței în natură a virusului hepatitic hemaglutinant, lucrările lui Cajal și colaboratori (4) (5) au adus un aport important în acest domeniu, prin aplicarea reacției de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare, primul test de diagnostic etiologic sigur folosit în hepatită. Din nefericire, transformarea virusului hemaglutinant în forma nehemaglutinantă a făcut imposibilă aplicarea acestui test în continuare.

Agglutinarea viruso-bacteriană, ca și aglutinarea cu hematii de *M. cacus rhesus* dau și ele deseori rezultate ne caracteristice.

Pentru moment, clinicianul utilizează mai multe teste de laborator, ajutându-se în diagnosticul său de rezultatele coroborate ale acestora. Dozările transaminazei și mai ales ale aldolazei serice furnizează, alături

de nivelul sideremiei, date destul de utile în cea mai mare parte a cazurilor. În dorința de a contribui la stabilirea unor metode de diagnostic cât mai eficiente, am procedat la studierea eliminării acidului 5-hidroxi-indol-acetic, produs de descompunere a serotoninei.

Serotonina este o substanță organică biologică, a cărei origine este direct legată de triptofan. O parte din triptofanul metabolizat de ficat este transformat în serotonină sau 5-hidroxitriptamină. În organism, serotonină este produsă în sistemul nervos central, în țesutul cromafin din tractul gastro-intestinal, uneori în măduva hematogenă, fiind apoi stocată în aceleași regiuni și în plus în plachetele sanguine. În tractul digestiv, cantitatea maximă de serotonină se găsește în mucoasa regiunii pilorice. Serotonina liberă din plasmă este descompusă de către monoaminoxidaza tisulară în acid 5-hidroxi-indol-acetic și numai datorită stocării în plachete ea este ferită de acțiunea enzimelor. În organism ea nu se găsește liberă în sine și deci nu poate interveni decât în fiziologia organelor în care se produce, se stochează sau se metabolizează, și anume în creier, tractul gastro-intestinal, rinichi, ficat, plămân și plachete; ea joacă un rol important în hemostază, în motilitatea tubului digestiv, în funcția sistemului nervos, având un efect inhibitor asupra reflexelor condiționate; prelungește somnul barbituric, deprimă tonusul cortical și reduce consumul de O_2 cerebral. În general, serotonină are funcții antioxidante și de creștere. Ea face hematiile mai ușor hemolizabile, crește permeabilitatea membranei celulare față de ioni și provoacă retenție de Na^+ în organism. După catabolizare, serotonină este eliminată la nivelul rinichilor ca acid 5-hidroxi-indol-acetic (ac. 5-HIA), substanță a cărei dozare dă informații și asupra cantității de serotonină din organism. În cursul sindromului carcinoid, serotonină ajunge la valori foarte crescute. Dată fiind strinsa relație dintre această substanță și triptofan pe de o parte, precum și faptul că triptofanul este unul din principalii aminoacizi, cu rol esențial în metabolismul celulei hepatice, ne-am gândit că dozarea serotoninei ar putea furniza date interesante, pentru a pune în evidență starea funcțională a parenchimului hepatic în cursul hepatitei epidemice. Ca atare, am întreprins un studiu asupra eliminării ac. 5-HIA urinar la bolnavii de hepatită în diferite stadii de evoluție a bolii. Redăm mai jos rezultatele acestor cercetări.

MATERIAL ȘI METODĂ

Dozarea acidului 5-HIA a fost efectuată în urina bolnavilor de hepatită, recoltată într-un interval de 24 de ore. Tehnica de dozare a fost aceea descrisă de Udenfriend, Titus și Weissbach și modificată de Andreescu (6). Citirea reacțiilor s-a făcut la fotocolorimetru.

CERCETĂRI PERSONALE

Folosind această tehnică am efectuat 250 de determinări la bolnavii de hepatită epidemică, hepatită cronică, ciroză, cancer hepatic, icter mecanic, precum și 25 de determinări la oameni sănătoși. Peste 150 de determinări au fost efectuate în dinamică pe probe duble sau triple, probe fiind recoltate în cursul fiecărei săptămâni de boală.

REZULTATE

Valorile medii ale ac. 5-HIA urinar la oamenii sănătoși s-au situat în jurul a 2 mg, putând ajunge la un maxim de 3 mg în 24 de ore. Aceste valori s-au dovedit a fi constante la aceeași persoană, cercetările fiind făcute în două sau trei momente diferite.

La bolnavii de hepatită, valorile ac. 5-HIA urinar sînt crescute față de normal, ajungînd la o medie de 5,6 mg în 24 de ore (fig. 1).

În funcție de stadiul bolii, cantitatea de ac. 5-HIA urinar capătă următoarele valori (fig. 2): în primul septenar cifra medie este de 7,7 mg, în al doilea septenar descrește la 4,62 mg, în al treilea septenar continuă să scadă la 4,47 mg, pentru ca în septenarele patru și cinci să ajungă la 3,31 mg și respectiv 3,26 mg. Determinările efectuate la hepatitei cronice, cirotici, în ictere mecanice, au dat totdeauna valori normale. În neoplazmele hepatice am găsit valori crescute, asemănătoare cu cele din cursul hepatitei. Menționăm faptul că în unele cazuri, chiar în cursul celui de-al

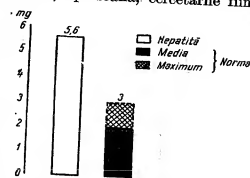


Fig. 1. — Valorile medii ale cantității de acid 5-HIA urinar la bolnavii de hepatită epidemică și la normali.

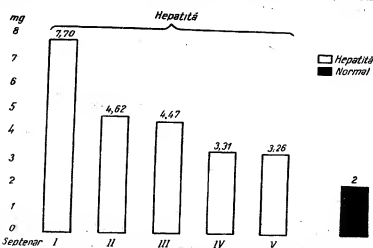


Fig. 2. — Evoluția pe septenare de boală a cantității de acid 5-HIA urinar la bolnavii de hepatită epidemică.

doilea septenar de boală, valorile ac. 5-HIA erau situate în jurul limitei superioare a normalului. La acești bolnavi însă, a doua determinare efectuată în cursul septenarului următor a dat fără excepție, ca și în cazurile

în care valorile erau mult mai mari, cifre inferioare celor de la prima determinare, atunci când evoluția bolii era favorabilă. În situațiile inverse, atunci când starea clinică se agrava, cantitatea de ac. 5-HIA urinar apărea și ea crescută (fig. 3).

Ca atare, socotim ca obligatorii două determinări consecutive ale ac. 5-HIA urinar la același bolnav, mai ales atunci când valorile primei

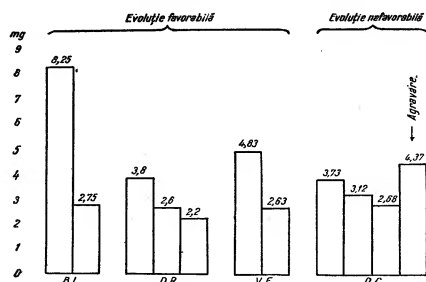


Fig. 3. — Graficul valorilor ac. 5-HIA urinar la bolnavii de hepatită epidemică cu evoluție favorabilă și nefavorabilă.

probe se află în jurul cifrei ce indică valoarea maximă la normali. Trebuie avut în vedere că administrarea de largactil modifică valorile serotoninice în sensul scăderii lor.

DISCUȚII

Interpretarea rezultatelor obținute de noi este destul de delicată, dat fiind că, deși căile sintezei biologice și degradării serotoninice sunt cunoscute în ceea ce privește caracteristicile lor esențiale, rolul biologic al acestei substanțe mult studiate rămâne încă incomplet lămurit.

Creșterea nivelului ac. 5-HIA urinar poate fi socotită ca o consecință a creșterii nivelului serotoninice în organism. Mai greu este însă să explicăm creșterea acesteia din urmă. În linii generale, două cauze ar putea provoca această creștere: fie o hiperproducție a sa la nivelul țesutului enterocromafin al tractului gastro-intestinal, fie o fixare insuficientă de către țesuturile care o depozitează (sistem nervos, țesut cromafin și plachete

sanguine), o distrugere mărită datorită unei cantități crescute de monoaminooxidază din ficat, rinichi.

Prima alternativă pare să fie confirmată de rezultatele experiențelor lui Sjoerdsma, Weissbach și Udenfriend (7), care observă în cursul sindromului carcinoid o creștere a acidului 5-HIA urinar în urma administrării orale de triptofan. Aceste rezultate arată în același timp și strînsa legătură dintre triptofan și serotonină, triptofanul fiind substanța primă din care rezultă, prin metabolizare, serotonină. În acest sens, sînt și rezultatele aceluiași autori care constată că triptofanul administrat bolnavilor cu sindrom carcinoid este transformat în proporție de 60% în serotonină, față de 1% la oamenii normali.

În favoarea unei eventuale fixări insuficiente a serotoninice de către țesuturile care o utilizează, ar pleda pe de o parte faptul că administrarea de triptofan la omul normal nu atrage după sine o eliminare crescută, ca în cazul sindromului carcinoid. Pe de altă parte, simptomele determinate la om de administrarea de serotonină și anume: hiperperistaltism intestinal cu diaree, bronhospasm, tulburări vasomotorii, eritem etc., care arată o pexie excesivă a acestei substanțe pe țesuturile respective, nu sînt prezente în cursul hepatitei epidemice, așa cum sînt în cursul sindromului carcinoid, cu toate că valoarea acidului 5-HIA este crescută în urină. Care anume din aceste mecanisme ar avea rol preponderent în cursul hepatitei epidemice, este o întrebare la care în stadiul actual al cercetărilor noastre nu putem da un răspuns cert. Pare foarte probabil că și o eventualitate și alta participă în mod sincron la fenomenul observat de noi. Ar mai putea fi discutată și o a treia cauză și anume: creșterea nivelului monoaminooxidazei hepatice, ce catabolizează o cantitate mai mare de serotonină în ac. 5-HIA, care apare astfel la un nivel ridicat în urină.

Fără îndoială, cercetări ulterioare vor putea elucida aceste probleme și prin aceasta să poată conferi acestui test adevărata lui valoare în diagnosticul hepatitei inframicrobiene.

CONCLUZII

1. În cursul hepatitelor inframicrobiene, cantitatea de serotonină, apreciată prin valorile ac. 5-HIA, este crescută.
2. Creșterea valorilor ac. 5-HIA urinar este mai mare în primul septenar de boală și scade progresiv, paralel cu evoluția bolii către vindecare.
3. Din rezultatele obținute decurge necesitatea de a efectua două determinări consecutive ale ac. 5-HIA urinar, la o săptămână interval.
4. Curba eliminării acidului 5-HIA urinar urmărește cu destulă fidelitate curba evoluției bolii.

Institutul de inframicrobiologie
al Academiei R.P.R.

ИЗУЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА ПРИ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

РЕЗЮМЕ

Авторы проводят 250 определений в моче 5-гидроксииндолуксусной кислоты — выделительный катаболит серотонина у больных гепатитом. Результаты показали повышенные значения в течение первой недели болезни — в среднем 7,70 мг при 1—3 мг у здоровых лиц. Значения понижаются по мере того, как течение болезни приближается к выздоровлению, или, наоборот, повышается в случае неблагоприятного течения. Рассматривается патогенетический механизм повышения данных значений.

Определение 5-гидроксииндолуксусной кислоты при хроническом гепатите, циррозе печени, механической желтухе дает значения в пределах нормы.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Средние значения количества 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче больных эпидемическим гепатитом и у здоровых лиц.

Рис. 2. — Динамика по семидневным промежуткам болезни количества 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче у больных эпидемическим гепатитом.

Рис. 3. — График значений 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче у больных эпидемическим гепатитом при благоприятном и неблагоприятном течении болезни.

ÉTUDE DE LA SÉROTONINE DANS L'HÉPATITE ÉPIDÉMIQUE

RÉSUMÉ

Les auteurs ont procédé à 250 déterminations de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIA) urinaire, catabolite d'élimination de la sérotonine, chez des malades d'hépatite. Les déterminations ont donné des valeurs accrues au cours de la première semaine de maladie : 7,70 mg, en moyenne, par rapport à 1—3 mg chez les sujets bien portants. Les valeurs diminuent parallèlement à l'évolution vers la guérison ou, par contre, augmentent lors d'une évolution défavorable. On discute le mécanisme pathogénique de la hausse de ces valeurs.

Appliqués à des sujets atteints d'hépatite chronique, de cirrhose, d'ictère mécanique, ces mêmes tests ont donné des valeurs normales.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Valeurs moyennes de la quantité d'acide 5-HIA urinaire, chez les malades d'hépatite épidémique et chez les sujets bien portants.

Fig. 2. — Evolution de la quantité d'acide 5-HIA urinaire, chez les sujets atteints d'hépatite épidémique, par période de 7 jours.

Fig. 3. — Courbe des valeurs de l'acide 5-HIA urinaire chez les sujets atteints d'hépatite épidémique — évolution favorable et défavorable.

BIBLIOGRAFIE

1. ȘT. S. NICOLAU, Microbiol. parazitol. epidemiol., 1960, 2, 109.
2. N. CAJAL, C. BABA, V. TUDOR, S. LITMAN și V. BOERU, Comunicările Acad. R.P.R., 1958, 8, 9, 997.
3. N. CAJAL, C. BABA și G. POPESCU, Studii și cercet. inframicrobiol., 1958, 9, 3, 335.
4. N. CAJAL, S. MATESCU și E. LISSEVICI, Comunicările Acad. R.P.R., 1951, 1, 4, 817.
5. ȘT. S. NICOLAU și N. CAJAL, Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, 10, 4, 401.
6. M. ANDREESCU, Studii și cercet. biochimie, 1960, 2.
7. A. SJOERDAMA, H. WEISSBACH a. S. UDENFRIEND, Amer. J. Med., 1956, 20, 4, 520.

ИЗУЧЕНИЕ СЕРОТОНИНА ПРИ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

РЕЗЮМЕ

Авторы проводят 250 определений в моче 5-гидроксииндолуксусной кислоты — выделительный катаболит серотонина у больных гепатитом. Результаты показали повышенные значения в течение первой недели болезни — в среднем 7,70 мг при 1—3 мг у здоровых лиц. Значения понижаются по мере того, как течение болезни приближается к выздоровлению, или, наоборот, повышается в случае неблагоприятного течения. Рассматривается патогенетический механизм повышения данных значений.

Определение 5-гидроксииндолуксусной кислоты при хроническом гепатите, циррозе печени, механической желтухе дает значения в пределах нормы.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Средние значения количества 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче больных эпидемическим гепатитом и у здоровых лиц.

Рис. 2. — Динамика по смежным промежуткам болезни количества 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче у больных эпидемическим гепатитом.

Рис. 3. — График значений 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче у больных эпидемическим гепатитом при благоприятном и неблагоприятном течении болезни.

ÉTUDE DE LA SÉROTONINE DANS L'HÉPATITE ÉPIDÉMIQUE

RÉSUMÉ

Les auteurs ont procédé à 250 déterminations de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIA) urinaire, catabolite d'élimination de la sérotonine, chez des malades d'hépatite. Les déterminations ont donné des valeurs accrues au cours de la première semaine de maladie : 7,70 mg, en moyenne, par rapport à 1—3 mg chez les sujets bien portants. Les valeurs diminuent parallèlement à l'évolution vers la guérison ou, par contre, augmentent lors d'une évolution défavorable. On discute le mécanisme pathogénique de la hausse de ces valeurs.

Appliqués à des sujets atteints d'hépatite chronique, de cirrhose, d'ictère mécanique, ces mêmes tests ont donné des valeurs normales.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Valeurs moyennes de la quantité d'acide 5-HIA urinaire, chez les malades d'hépatite épidémique et chez les sujets bien portants.

Fig. 2. — Evolution de la quantité d'acide 5-HIA urinaire, chez les sujets atteints d'hépatite épidémique, par période de 7 jours.

Fig. 3. — Courbe des valeurs de l'acide 5-HIA urinaire chez les sujets atteints d'hépatite épidémique — évolution favorable et défavorable.

BIBLIOGRAFIE

1. ȘT. S. NICOLAU, Microbiol. parazitol. epidemiol., 1960, 2, 109.
2. N. CAJAL, C. BABA, V. TUDOR, S. LITMAN și V. BOERU, Comunicările Acad. R.P.R., 1958, 8, 9, 967.
3. N. CAJAL, C. BABA și G. POPESCU, Studii și cercet. inframicrobiol., 1958, 9, 3, 335.
4. N. CAJAL, S. MATEESCU și E. LIESIEVICI, Comunicările Acad. R.P.R., 1951, 1, 8, 817.
5. ȘT. S. NICOLAU și N. CAJAL, Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, 10, 4, 401.
6. M. ANDREESCU, Studii și cercet. biochimie, 1960, 2.
7. A. SJOERDSEMA, H. WEISSBACH a. S. UDESFRIEND, Amer. J. Med., 1956, 20, 4, 520.

EVOLUȚIA ANTICORPILOR HAI
LA ȘOBOLANII ALBI IMUNIZAȚI ANTIGRIPAL,
SUB ACȚIUNEA RADIAȚIILOR EMISE DE I^{131} și P^{32}

DE

O. BURDUCEA, M. CEPLEANU și R. CĂPRARU

Comunicare prezentată la Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 3 octombrie 1960

Problema utilizării izotopilor radioactivi în biologie și medicină a cunoscut în ultimii ani o extindere tot mai mare. Datorită rezultatelor obținute, studiul radiațiilor ionizante în inframicrobiologie a devenit un obiectiv și o metodă importantă, atât în cercetările teoretice, cât și în încercările de aplicare practică.

Cercetări anterioare făcute de Tovarnițki (1), Hawkins (2), Troițki și colaboratori (3) și alții au pus în evidență importanța acestor studii, atât în ceea ce privește acțiunea radiațiilor asupra virusurilor, cât și influența lor asupra instalării imunității antivirotice.

Buzell și colaboratori (4), Pollard și Tale (5) și alții studiază inactivarea virusurilor folosind radiațiile ionizante în scopul obținerii de vaccinuri operante. Uicel (6) și Francis și Hawkins (7) studiază aplicarea izotopilor radioactivi în cercetări imunologice și în special cu privire la influența radiațiilor asupra instalării imunității, precum și asupra elaborării globulinelor în afara vaselor (8).

Cercetări făcute de Cajal și colaboratori (9) au arătat că iradierea internă a șoarecilor cu radiații β sau γ în infecțiile experimentale cu virusurile poliomielitice, gripal, Coxsackie, rabie, herpetice, provoacă o scurtare a incubăției, o creștere a morbidității și mortalității, precum și o scădere a rezistenței la infecția de probă.

Recent, Berlogea și colaboratori (10) au arătat că radiațiile ionizante nu acționează direct asupra unor germeni, ci asupra țesutului însuși, prin modificări metabolice. În scopul completării datelor semnalate ne-am propus să studiem influența unor radiații ionizante asupra evoluției în

dinamică a anticorpilor HAI la șobolanii albi imunizați pe cale peritoneală cu virus gripal.

În urma testării anticorpilor la loturile de animale imunizate antigripal și inoculate cu iod și fosfor radioactiv și iod și fosfor stabile, am constatat o scădere marcată a anticorpilor antigripali la lotul de șobolani inoculați cu I^{131} (emitor de radiații γ și β). Acest fapt ne-a determinat să reluăm experiențele, oprindu-ne în special asupra acțiunii radiațiilor γ ale I^{131} , ce influențează în mod vădit dinamica anticorpilor antigripali față de lotul martor.

MATERIAL ȘI METODĂ

Încalzirea. În prima experiență s-au folosit sursele de I^{131} și P^{32} (U.R.S.S.), iar în cea de-a doua s-a utilizat numai I^{131} (Amersham-Anglia).

— NaI^{131} (U.R.S.S.) prezenta în momentul inoculării activitatea specifică de 1,1774 mCi/ml, concentrația de 0,1 mg/ml și pH 6,4.

— $Na_2H^{32}PO_4$, cu activitatea specifică de 2,08 mCi/ml, concentrație de 8,3 mg/ml, pH 9,5 și urme de Zn^{65} ($< 0,02\%$), Fe^{59} ($< 2,10 \cdot 10^{-4}\%$) și Sr^{90} ($< 5,10 \cdot 10^{-4}\%$).

— I^{131} (Amersham) diluat, în soluție de tiosulfat de sodiu ($S_2O_3Na_2$), cu activitatea specifică de 3,9 mCi/ml și pH 8.

S-au făcut diluțiile corespunzătoare pentru a obține activitatea de 50 μ Ci/ml și s-au inoculat pe cale intraperitoneală 0,5 ml iod sau fosfor radioactiv, cu activitate totală de 25 μ Ci.

La loturile martore s-au efectuat inoculări intraperitoneale cu 0,5 ml soluție de iod sau fosfor stabile, în concentrație și pH egale cu ale soluțiilor radioactive.

Virusul gripal utilizat a fost de tip A (talpina Apaca), izolat în R.P.R. de Derevici și colaboratori (11) (12) și adaptat la cavitatea alantoidiană a oului de găină embrionat.

În experiențele noastre am utilizat 37 de șobolani albi adulți în greutate medie de 180–200 g, ce au fost imunizați pe cale intraperitoneală cu 0,5 ml lichid alantoidian nediluat, cu titrul HA de 1/5120.

La 7 zile de la prima inoculare, s-a recoltat, pe aceeași cale, 1 ml și apoi la cîte 7 zile interval cîte 2 ml suspensii virulente pe aceeași cale.

După 7 zile de la ultima administrare a suspensiei virulente imunizante, s-au titrat anticorpilor antigripali prin reacția de HAI.

Reacția de HAI s-a efectuat cu singe total, recoltat din virful cozi animalului, cu ajutorul pipetei Potain pentru globule albe și cu adăos de apă distilată.

Tehnica de recoltare, pe care am folosit-o și la următoarele teste serologice, a fost următoarea: s-a recoltat cu pipeta Potain pentru globule albe, 0,1 ml singe din virful cozi șobolanului, completându-se apoi cu apă distilată pînă la 1,1 ml. La singele total astfel hemolizat, s-a adăugat 1,1 ml apă fiziologică 18 $\frac{1}{10}$ pentru a se putea efectua reacția de HAI.

Reacția de HAI a fost efectuată după tehnica Hirsi, cu diluții de la 1/80 pînă la 1/20 480.

Ca antigen s-a folosit virusul gripal „Apaca”, cu un titru HA de 1/1280.

Cei 37 de șobolani încercați astfel cu virus gripal în vederea testării evoluției anticorpilor antigripali sub influența substanțelor mai sus-menționate au fost împărțiți în 5 loturi de cîte 5 șobolani în prima experiență și în 2 loturi de cîte 6 șobolani în cea de-a doua, făcută în scopul verificării primelor rezultate. Animalele imunizate cu virusul gripal au fost împărțite în 5 loturi, după cum urmează:

Lot I	șobolani imunizați antigripal + I^{131}
Lot II	„ „ „ + P^{32}
Lot III	„ „ „ + I stabil
Lot IV	„ „ „ + P stabil
Lot V	„ „ „ (martor)

La intervale de 4, 8, 12 și 20 de zile, s-a recoltat singe din virful cozi secționat după tehnica descrisă, și s-au testat anticorpilor antigripali.

REZULTATE

Din coroborarea faptelor constatate de noi reies o serie de date ce sînt sintetizate în graficul din figura 1.

Astfel, titrul HAI la lotul șobolanilor iradiati cu I^{131} este mult scăzut față de lotul martor, fapt observat încă de la prima testare a anticorpilor HAI, la 4 zile de la administrarea I^{131} .

Urmărind anticorpilor HAI la intervalele menționate (de 4, 8, 12 și 20 de zile), se observă o scădere destul de marcată a acestora față de lotul martor. Scăderea acestor anticorpi la lotul iradiat cu I^{131} este evidentă, observîndu-se un decalaj marcat între media titrului HAI a lotului iradiat față de lotul martor.

Trebuie menționat faptul că loturile de șobolani care au primit după imunizarea antigripală P^{32} , precum și I și P stabil, nu au prezentat modificări importante față de lotul martor.

Experiențele efectuate permit a afirma, în consecință, diminuarea anticorpilor HAI antigripali la animalele supuse acțiunii radiațiilor γ și β emise de I^{131} .

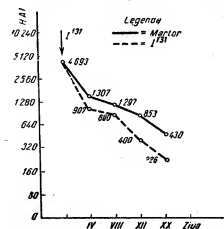


Fig. 1. — Evoluția titrului anticorpilor HAI la șobolani iradiati cu I^{131} și la martori.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Este cunoscut faptul că aplicarea radiațiilor ionizante pe celula vie are printre alte proprietăți și pe aceea de a produce modificări însemnate în procesul metabolic al celulei.

Din cercetările lui Troitski și colaboratori (3), Hawkins (2) și alții, reiese faptul că modificările biochimice suferite de celulă sub acțiunea radiațiilor ionizante au, printre altele, repercusiuni și asupra formării anticorpilor și instalării imunității.

În modelul nostru experimental, administrarea izotopului radioactiv a fost făcută după ultima încercare cu virus gripal efectuată în vederea obținerii imunității antigripale; deci intervenția radiațiilor ionizante a fost făcută pe organisme în plină activitate de formare a anticorpilor. Avînd în vedere momentul administrării substanței radioactive, se poate presupune că aceasta ar acționa fie prin blocarea eliminării anticorpilor celulari, datorită schimburilor metabolice de la nivelul celulei

fie prin distrugerea anticorpilor prezenți în acel moment în singele circulant.

Din alte cercetări, rezultă că aceste radiații ionizante au rol nu atât în distrugerea anticorpilor deja formați, ci în blocarea lor în însăși celulele feștului supus acțiunii radiațiilor emise de izotopul radioactiv.

Din experiențele noastre rezultă o diminuare marcată a titrului anticorpilor HAI antigripali la șobolanul alb sub influența radiațiilor γ ale ^{131}I . Urmărind în paralel evoluția acestor anticorpi HAI la loturile iradiate cu ^{131}I și ^{32}P , se constată o diminuare a anticorpilor la lotul ^{131}I față de lotul ^{32}P , care evoluează aproape paralel cu lotul martor. Acest fapt se datorește, credem, radiațiilor γ ale ^{131}I , ^{32}P emițând numai radiații β pure. S-ar putea deci ca radiațiile γ ale ^{131}I să fie responsabile de scăderea titrului anticorpilor HAI antigripali, scădere evidentă în experiența noastră.

Din cercetări anterioare cu privire la influența radiațiilor ionizante asupra instalării imunității, se știe că acestea ar acționa prin blocarea anticorpilor în însăși celula iradiată, datorită modificărilor biochimice de la acest nivel.

Urmărind dinamic însă evoluția anticorpilor HAI la șobolanii iradiati după ultima încărcare, se observă că aceștia scad treptat, prezentând un anumit decalaj față de lotul martor. Acest fapt ar pleda pentru un alt mecanism de influențare a acestor radiații asupra anticorpilor deja formați, prin distrugerea lor sau poate chiar prin diminuarea properdiniei serice, care scade vădit în urma iradierii.

Din cercetări anterioare privitoare la imunitatea naturală, reiese faptul că radiațiile ionizante distrug sistemul properdinic din ser, conducând la tulburări metabolice celulare prin lipsa de apărare față de unele bacterii și virusuri, precum și la proliferare de țesut tumoral implantat experimental la animale (13).

Se știe că properdina serică este doar o fracție globulinică, o englobină, cu greutatea moleculară de opt ori mai mare decât cea a globulinelor. Radiațiile ionizante ar acționa deci asupra celulelor în funcția lor de sinteză și elaborare a diverselor fracții proteice, în special a gama-globulinelor, responsabile în bună parte de instalarea imunității.

Demn de semnalat este faptul că în serul șobolanului normal se găsește 25–50 U properdină/ml, cantitate mult crescută față de serul uman (4–8 U/ml) sau alte animale de laborator (cobai: 1–2 U/ml). Oare nu datorită distrugerii properdiniei serice, în cazul nostru experimental, titrul anticorpilor HAI scade față de lotul martor?

În afara acestor ipoteze de blocare a anticorpilor în însăși celula iradiată, se mai poate incrimina o *diminuare a rezistenței și puterii de apărare generală a organismului*, care are drept consecință o scădere treptată a producerii de anticorpi, ținând seama de faptul că doza izotopului administrat inițial își pierde din activitate.

Lotul radioactiv are un timp de înjumătățire de 8 zile. În experiența noastră, ultima determinare a anticorpilor HAI a fost făcută a 20-a zi de la inocularea ^{131}I , timp după care radioactivitatea scade prin dezintegrare fizică la 17,67%, adică la 4,41 μC . Această activitate însă, este și

mai redusă în realitate, datorită faptului că o bună parte din ^{131}I s-a eliminat cu timpul din organism, prin excreție și secreție naturală.

Din datele constatate de noi în experiențele descrise, reiese faptul că se poate face o asemănare între efectele cortizomului și ale razelor X asupra organismului, efecte ce sînt traduse și într-un caz și în altul, prin diminuarea anticorpilor serici, fie datorită acțiunii agenților respectivi asupra metabolismului celular, fie datorită diminuării puterii de apărare a organismului (15) (16) (17).

Cercetări în curs tind să lămurească printre altele fracția proteică modificată la șobolanii imunizați antigripal și supuși radiațiilor ionizante, precum și valorile properdiniei serice în serul acestor animale.

CONCLUZII

1. Administrarea de ^{131}I la șobolanii imunizați antigripal provoacă scăderea titrului anticorpilor HAI comparativ cu lotul martor.
2. ^{32}P , precum și I și P stabil nu influențează titrul și evoluția anticorpilor antigripali HAI.

*Institutul de infirmicrobiologie
al Academiei R.P.R.*

ДИНАМИКА АНТИТЕЛ НАИ У БЕЛЫХ КРЫС, ИММУНИЗИРОВАННЫХ ПРОТИВ ГРИППА ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИЗЛУЧЕНИЙ ^{131}I И ^{32}P

РЕЗЮМЕ

На белых крысах иммунизированных против гриппа, авторы изучали динамику антител НАИ на 4,8,12 и 20-й день при введении 25 микрокур ^{131}I или ^{32}P и при введении того же количества стабильного йода или фосфора при той же концентрации и при том же pH. Авторы установили, что под воздействием γ -радиаций излучаемых ^{131}I титр противогриппозных антител НАИ понижается в значительной мере по сравнению с контрольной группой. ^{32}P также как и стабильные I и P не влияют на титр и на динамику противогриппозных антител НАИ.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Динамика титра антител НАИ у крыс, облученных ^{131}I , и у контрольных животных.

ÉVOLUTION DES ANTICORPS H.A.I. CHEZ LES RATS BLANCS IMMUNISÉS CONTRE LA GRIPPE ET SOUMIS À L'ACTION DES RADIATIONS ÉMISES PAR LES I^{131} ET P^{32}

RÉSUMÉ

On a étudié l'évolution des anticorps inhibiteurs de l'hémo-agglutination (H.A.I.) chez des rats blancs immunisés contre la grippe, à des intervalles de 4, 8, 12 et 20 jours à partir de l'inoculation de 25 μ C I^{131} ou P^{32} , ou encore d'iode ou de phosphore stables, en quantité égale et aux mêmes concentrations et pH que les solutions radioactives.

On a constaté que, sous l'action des rayons γ émis par l'iode I^{131} , le titre des anticorps antigrippaux H.A.I. accuse une baisse importante, comparativement au lot témoin. Les P^{32} et I et P stables n'influencent ni le titre ni l'évolution des anticorps antigrippaux H.A.I.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Evolution du titre des anticorps H.A.I., chez les rats irradiés à I^{131} et chez les témoins.

BIBLIOGRAPHIE

1. И. ТОВАРИНИКИН, *Изопол в микробиологии* Изд. Акад. Наук СССР, Москва, 1955.
2. J. D. HAWKINS, *Biochem J.*, 1957, 67, 4, 537.
3. В. Л. ТРОНИКОВ, М. А. ТУМАНИАН и А. Я. ФРИДЕНШТЕЙН, *Ж. микробиол. эпидемиол. иммунол.*, 1958, 6, 3.
4. A. BUZZELL, B. F. BRANDON et M. A. LAUFFER, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1955, 58, 318.
5. E. POLLARD et J. YALE, *Biol. Med.*, 1957, 29, 436.
6. И. Я. ЧИТРЕТ, *Воп. сопрем. биол.*, 1957, 43, 2, 180.
7. G. E. FRANCES et J. D. HAWKINS, *Biochem J.*, 1958, 69, 2, 287.
8. F. GREGOIRE, A. S. MC FARLANE et J. H. HUMPHREY, *Int. Conf. on Radio-Isotopes Sci. Res.*, Paris, UNESCO, 1957, 113, 11.
9. N. CAJAL, O. BURDUCEA, S. MATRESCU, G. MARINESCU, M. CEPLEANU și Y. COPELOVICI, *Studii și cercet. infamicrobiol.*, 1959, 11, 4.
10. I. BERLOGEA, S. SCHOENFELD și I. STRAT, *Rev. Sanit. Milt.*, 1959, 2, 66, 155.
11. A. DEREVICI, AL. PETRESCU și AL. BRONITKI, *An. Rom.-Sov., Seria med. generală*, 1959, 4, 35.
12. A. DEREVICI, AL. BRONITKI și AL. PETRESCU, *Studii și cercet. infamicrobiol.*, 1959, 10, 2, 155.
13. M. LEONTESCU, *Vișa medicală*, 1958, 9, 359.
14. G. DANESCU-PORESCU și N. CAJAL, *Studii și cercet. infamicrobiol.*, 1959, 10, 1, 71.
15. N. CAJAL și G. POPESCU, *Studii și cercet. infamicrobiol.*, 1959, 10, 4, 447.
16. S. MATRESCU, N. CAJAL, Y. COPELOVICI și R. CAPRARU, *Studii și cercet. infamicrobiol. microbiol. parazitol.*, 1958, 9, 4, 463.
17. Y. COPELOVICI, *Studii și cercet. infamicrobiol. microbiol. parazitol.*, 1958, 9, 4, 445.

70 DE ANI DE LA DESCOPERIREA BAZELOR SEROTERAPIEI (1889—1959)

DE

M. V. BABEȘ

Sunt 70 de ani de cînd prin glasul lui Victor Babeș, omenirea a aflat că „trebuie admisă posibilitatea de a vaccina cu lichide și celule de animale făcute refractare”.

Enunțarea acestei legi noi, care stă la baza seroterapiei, constituie aportul pe care știința medicală românească l-a adus tezaurului de cuceriri utile ale științei medicale mondiale.

Rollul preventiv considerabil al seroterapiei a deschis medicinei sociale orizonturi noi și vaste.

Principiul fundamental al seroterapiei confirmat prin experiențele de laborator, s-a plămădit în mințile lui Babeș, trecînd succesiv prin faze premergătoare, asupra cărora nu mă voi opri acum.

V. Babeș nu s-a sîrit de altfel să mărturisească fără înconjur că de fapt: „că și orice descoperire importantă și aceasta a trebuit să se a-nunțe prin diferite indicațiuni ...” iar metoda chibzuită de gîndirea sa „era deja bazată pe niște proceduri preliminare importante”.

*

Numai în a doua jumătate a secolului trecut unii cercetători fiziologi au observat faptul că singele unor anumite specii de animale posedă calitatea de a fi mai „forte” decît acela al altor specii față de un anumit agent patogen. Astfel, pe cînd singele de iepure distruge repede bacilul dălacului, acela al cîinelui nu posedă această proprietate.

Însă domeniul acesta nou nu a fost explorat în mod într-adevăr realăcui, acela al cîinelui nu posedă această proprietate. El a avut între altele inspirația să ia într-o sprăbuită singe de la niște oi imune în prealabil împotriva dălacului prin vaccinul descoperit de Pasteur, singe în care a aruncat apoi o cultură virulentă de bacili ai dălacului.

Apoi, după ceva timp, a injectat acest amestec unor oi intacte. A constatat atunci cu surprindere că oile acestea au rămas sănătoase. Amestecul injectat devenise deci inofensiv și nimic mai mult.

Reținând experiența, însă de data aceasta cu singe recoltat de la niște oi normale, pe care li amestecase tot astfel cu o cultură virulentă de bacili ai dalacului, el a constatat că injectând amestecul acesta altor oi normale, ele s-au îmbolnăvit de dalac și au murit.

Problema ridicată de aceste experiențe nu l-a preocupat însă mai departe pe marele savant rus, care pe acea vreme era pasionat de fundamentarea fenomenului de fagocitoză. De altfel, el nu a observat sau menționat nimic despre legătura ce ar fi putut exista între constatarea sa și procesul imunizării.

După aceea, în 1888, doi cercetători francezi, Charles Richet și Héricourt, pornind în esență pe vechiul făgaș al experimentării puterii microbicide a singelui unei anumite specii de animale față de animalele altor specii, au demonstrat că singele de cîine transfuzat unor iepuri infectați cu un microb descoperit și denumit de el „stafilococul pioseptic” (o varietate a stafilococului alb) are proprietatea de a-i imuniza, împiedicându-i să facă septiciemia pe care de obicei o provoacă acest microb. Rezultatul experiențelor, consemnat în concluzia lucrărilor, a fost că în genere transfuzarea singelui de cîine are o acțiune imunizantă asupra iepurilor infectați cu stafilococul pioseptic.

Fără legătură cu faptele constatate de Mecnikov, această concluzie nu ar fi putut deci decât să devieze atenția de la direcția nouă, inițiată cu un an mai înainte de marele savant rus, dacă în cursul experiențelor lor, cei 2 autori francezi nu ar fi relevat și o impresie cu totul subalternă față de scopul principal al lucrărilor lor. Anume, transfuzind singe atît de la cîinii intacti, cit și de la unii cîini care făcuseră boala și se vindecase, li s-a părut că singele acestora din urmă ar produce la iepuri o imunitate mai mare decît aceea produsă de singele cîinilor care nu făcuseră boala. Deci, fără a putea afirma ceva categoric, ei au consemnat totuși în cuprinsul lucrării și această impresie a lor, însă numai sub forma unei probabilități sau a unei posibilități, în cuvinte îndoielnice („pare probabil”).

În aceste condiții, pe bună dreptate Richet și Héricourt, prezentînd numai incidental impresiile lor într-o formă atît de îndoielnică, nu pot fi considerați ca descoperitori ai principiilor de bază ale seroterapiei moderne. Întrevăzînd însă nimic precis sau categoric științific în sensul că animalele vindecate de septicemia stafilococului pioseptic cîștigaseră imunitatea (întrucît nu orice vindecare de boală infecțioasă conferă și imunitatea), cei doi cercetători francezi nu pot fi considerați pe baza acelei lucrări mai mult decît premergători, iar nici de cum ca întemeietori ai seroterapiei sau deschizători de orizonturi noi în știința medicală.

Ca cititor asiduu al literaturii medicale străine, Victor Babeș era desigur la curent și cu experiențele fiziologilor, privitoare la calitățile specifice antimicrobiene ale singelui diferitelor specii de animale. Însă

constatarea care i-a atras mai mult atenția în legătură cu această problemă a fost desigur aceea făcută de Mecnikov în 1887, deoarece numai ea conținea indicații mai temeinice, care ar fi putut fi puse oarecum în legătură cu cercetarea substanțelor din organism, lichide sau celule, unde se produce sau circula substanțe imunizante. Dovadă, însuși faptul că în discursul său de recepție la Academia Română, vorbind despre constatarea marelui savant rus, Babeș ne spune despre ele că „nu erau nici pricepute, nici utilizate”. Ce alt tîlc pot avea cuvintele sale decît acela că tocmai pe el, pe Victor Babeș, l-a frămîntat enigma descifrării înlesului adînc biologic al acelor indicații, iar după ce a reușit să le pătrundă rostul, tot el a trecut la utilizarea lor, în vederea obținerii imunității. Prin această mărturisire, Babeș nu s-a sfîșit să destăinuiească posterișității chiar înălțătura inspirației sale geniale.

Mecnikov jalonease drumul spre un fapt nou, care, neavînd un rol imediat în teoria sa asupra fagocitelor, nu l-a mai preocupat. În schimb, pentru Babeș, care era mistuit de nevoia stringentă de a găsi mijlocul pentru preîntîmpinarea și încetinirea înaintării prea rapide a virusului rabic de stradă la persoanele grav mușcate de lupi turbați, în vederea împiedicării izbucnirii bolii teribile, acea indicație reprezenta, prin conținutul ei cu problema pe care el nu reușise s-o rezolve pînă atunci, un luminii în bezna necunoscutului.

În mintea lui a străfulgerat astfel ideea că în cazul în care numai singele oilor imunizate reușea să neutralizeze în eprubetă bacteria dalacului, atunci probabil că tocmai singele este acel lichid în care circula, menținîndu-și acțiunea și după ce sînt scoase din organism, substanțele imunizante împotriva bacteriei dalacului. Și cine știe, poate prin analogie...? Dar lui Babeș nu-i intra în obicei să construiască ipoteze din ipoteze, fără să aibă mai întîi o bază reală solidă.

El trece deci numaidecît la verificarea experimentală a constatărilor lui Mecnikov cu singele oilor imunizate, amestecat în eprubetă cu culturi virulente de bacili ai dalacului, obținînd fără greutate, confirmarea lor.

Acastă etapă premergătoare experiențelor sale cu turbare, care aveau să-l ducă la descoperirea principului fundamental al seroterapiei, a reprezentat deci împlinirea fericită și constructivă a genului lui Victor Babeș, cercetătorul romîn, cu acela al savantului rus Mecnikov, pe drumul unei mari cuceriri a științei medicale. Izolate una de alta, atît constatarea din eprubetă a lui Mecnikov, cit și concepția originală despre procesul imunității plămădită de gîndirea lui Babeș nu ar fi putut da roade încă multă vreme, dacă ele nu ar fi fost folosite, prin imbinarea lor în mintea lui Victor Babeș, în vederea găsirii unei soluții practice, stringente pentru alinare suferințelor omenești.

Oricît de fericită, această imbinare nu reprezenta pînă aici decît primele speranțe — ce-i drept încurajatoare — în direcția țelului pe care el și-l propusese. Pînă la atingerea lui mai rămînea încă mult de făcut.

Continuarea experiențelor în eprubetă după metoda lui Mecnikov nu putea duce problema spre dezlegare și ar fi însemnat cu timpul frămîntarea ei într-un cerc vicios, dacă spiritul iscoditor al lui Victor Babeș

nu ar fi găsit atunci mijlocul de a le scoate din cadrul lor strimt de experiențe *in vitro*, spre a le îndruma pe un făgaș cu totul nou și mult mai rodnic, și anume *in vivo*.

Pentru Babeș era neîndoiește că substanțele imunizante din singele animalelor imunizate își mențin eficacitatea și după ce erau extrase din organismul acestora, odată cu singele lor, dovadă că ele neutralizau virulența microbului dălacului în eprubete. Aceste substanțe biologice se aflau deci în acel singe gata preparate, la dispoziția experimenterului, spre a le utiliza acolo unde el avea nevoie de ele. Babeș avea nevoie de ele în organismul animal sau uman viu, pentru a preîntîmpina acolo imediat dezvoltarea virusului rabic din mușcătură.

Ceea ce părea însă neverosimil era faptul că o substanță atât de inofensivă ca singele, să poată duce prin cîteva injecții, la un astfel de rezultat. Bazat însă pe faptul că o substanță antitoxică sau un antidot, care de asemenea este de cele mai multe ori o substanță cu totul inofensivă, paralizează totuși în organism acțiunea unei otrăvi foarte vătămătoare, Babeș a avut atunci inspirația să utilizeze la fel și singele cîinilor vaccinați contra turbării, pentru a încerca să neutralizeze virusul rabic mai repede, de astă dată nu în eprubete, ci direct în organismul viu (*in vivo*). Inspirația aceasta a fost schișă de genul care l-a dus la descoperirea și dovedirea principiului imunității pasive, baza însăși a seroterapiei moderne.

Cu acest gînd el a început ultima serie de experiențe decisive, care i-au confirmat ipotezele. Înfrigurarea cu care a trecut la experiențele din această etapă reiese din faptul că el nici nu a mai încercat în prealabil să repete în eprubetă, așa cum ar fi fost firesc, încercarea cu amestecul de singe de animal imunizat contra turbării și de emulsie rabică virulentă, spre a vedea dacă aceasta acționează la fel ca în cazul bacteriei dălacului, ci a lăsat-o pentru mai târziu.

De data aceasta fiind însă vorba de aplicarea unui tratament cu o substanță neîntrebuințată pînă atunci în injecții, el a avut de rezolvat mai întîi o mulțime de probleme de ordin tehnic, legate de cantitatea de singe ce trebuia injectată de fiecare dată, de numărul și intervalele administrării injecțiilor, de locul unde trebuia făcută injecția și de multe alte amănunte ce se cer precizate atunci cînd trecem la aplicarea unui nou principiu de tratament. Toate acestea cer dibuiri adesea înfructuoase și istovitoare.

Primele experiențe efectuate pe iepuri și cîini au fost departe de a da rezultate concludente. Totuși, faptul că însuccesele nu erau totale a constituit o încurajare pentru a-l face pe Babeș să persiste în căutarea de condiții experimentale tot mai bune.

Animalele mici injectate cu singe de cîine imunizat contra turbării, infectate apoi cu virus rabic, mureau mai toate; însă cele mai multe mureau chiar de turbare. Sperația în succesul final dănuia numai în excepțiile la această regulă, ce-i drept destul de rare. Avînd în vedere severitatea infecției rabice experimentale pe care o utiliza, precum și faptul că aceasta nu dă greș aproape niciodată, cazurile de nevirelură

a bulbului la animalele moarte de boli intercurrente constituiau tot atîtea indicii că ideea merită să fie urmărită mai departe.

Nu mai pe măsură ce Babeș a modificat condițiile experimentale, apropiindu-se tot mai mult de modul de infecție naturală, rezultatele au început să devină concludente.

Infectarea prin trepanație cu virus fix a animalelor de experiență a fost înlocuită treptat prin infectarea subcutanată cu virus de stradă. Procedîndu-se astfel, nici un animal tratat în prealabil cu singe de cîine imunizat nu a mai murit de turbare, ci numai de boli intercurrente.

În sfîrșit, ultima experiență a fost făcută în condițiile cele mai apropiate infecției rabice naturale. Babeș a luat 3 cîini pe care i-a introdus într-o cușcă mare, în care se afla un cîine cu turbare furioasă. Acesta i-a mușcat pe toți grav. Dintre ei, unul a fost ținut pentru control, iar celorlalți li s-a făcut timp de 7 zile injecții cu singe de cîine imunizat. Cîinele de control a turbat, pe cînd ceilalți doi care fuseseră tratați, nu au contractat boala și au rămas în viață.

Nu mai după acest rezultat, Babeș a putut proclama în mod categoric, la începutul anului 1889, principiul general ce stă azi la temelia seroterapiei, anume că singele animalelor imunizate împotriva unei boli infecțioase, injectat altor animale susceptibile de a contracta aceeași boală, are proprietatea de a-i apăra împotriva acelei infecții. Toate experiențele fuseseră făcute cu singe integral. În cursul lor, Babeș a cîștigat convingerea că singele luat de la cîinii imunizați împotriva turbării era suportat mai bine și avea un efect mai bun cînd era inoculat tot la cîini, adică la aceeași specie de animale, decît atunci cînd era injectat de pildă la iepuri, care făceau după aceea boli intercurrente, adesea mortale.

Deși experiențele pe animale dăduseră rezultate concludente și laboratorul își spusese cuvîntul, totuși numai aplicarea lor la nevoile tratamentului antirabic și la acela al altor boli umane putea confirma utilitatea și eficacitatea noului procedeu, consacîndu-i valoarea.

Știrea despre celelalte perfecționări pe care Viător Babeș le adusese între timp tratamentului pasteurian trecuse repede hotarele țării. Multe persoane din străinătate, mușcate mai grav, au preferat atunci să vină să urmeze tratamentul la Institutul de patologie și bacteriologie din București, spre a beneficia de noile perfecționări, decît să riște la ei acasă să se supună unui tratament după vechea metodă pasturiană. Faptul acesta l-a ajutat pe Babeș să treacă peste toate scrupulele pe care le avea și să aplice la om noua cucerire a științei, pe care o obținuse în laborator, pe cîini. O aplicare strălucită a tratamentului cu singe luat de data aceasta de la oameni imunizați împotriva turbării — combinat sau completat însă cu vaccinația antirabică — a fost făcută de dînsul puțin după aceea, la un grup de persoane mușcate grav de o lupoasă turbată, în Austria.

Cînd, mai târziu, cercetătorul francez Charrin a descoperit că substanțele imunizante se află concentrate în serul singelui, Babeș a încetat să mai întrebuințeze în tratamentul antirabiei, la oamenii mușcați grav, singe integral, trecînd la folosirea exclusivă a serului sanguin, metodă pe care a denumit-o atunci ca fiind a lui „Charrin și Babeș”.

Aceste începuturi ale seroterapiei moderne nu au fost deci simple observații incidentale, nici impresii sau dibuiri sovălelnice, sau numai fenomene întrezărite, ci acțiuni și fapte îndelung chibzuite, legate între ele în vederea atingerii unui scop util, bine determinat.

Iată ce spune în această privință prof. dr. Emil Marx (colaboratorul lui Ehrlich) în manualul său de seroterapie (1907): „Richet și Héricourt au presupus (1888) că singele unui cîine imunizat (vindecat n.a.) contra unor stafilococi ar avea o putere imunizantă mai mare decît singele cîinilor intacti. Însă cu mult mai importante sînt lucrările lui Babeș din 1889, căci aici nu este vorba de o presupunere sau de o constatare întâmplătoare, ci de o lucrare bazată pe o idee bine concepută. Această idee a format baza și puterea impulsivă pentru toate descoperirile ulterioare și ideea era că substanțele imunizante trebuie să circule în singele animalelor imunizante, și mai departe, că aceste substanțe se pot transmite la alte animale prin singe... Din aceasta reiese că ideea concepută pentru prima oară de Babeș și executată sistematic, a transmisiunii imunității prin serul animalelor imunizate, adică seroterapia, este o lege generală”.

Reiese deci clar că Victor Babeș pusese însăși temelia solidă pe care s-a înălțat apoi întreg edificiul mărei al seroimunologiei și al seroterapiei moderne.

La ridicarea edificiului, desigur că mai târziu meritele altor cercetători, în frunte cu Emil Behring, au fost și ele mari. Totuși, oricît de mari ar fi fost ele, acestea nu pot constitui o explicație valabilă, justă sau acceptabilă, pentru a trece cu vederea meritul savantului român — deci al medicinei românești pe care el a reprezentat-o — de a fi deschis în știința medicală un drum cu totul nou, scoțind la lumină una din cele mai strălucite cuoceri ale minții omenești și ale științei medicale. În această privință, tov. acad. prof. Ștefan S. Nicolau este cît se poate de categoric afirmînd ritos că: „Prioritatea seroterapiei aparține lui Victor Babeș și face deci parte din patrimoniul științific al Republicii Populare Romîne”.

Înr-adevăr, nu trebuie uitat faptul că prima lucrare a savantului german Emil Behring, în domeniul seroterapiei tetanosului, a apărut de-abia la sfîrșitul anului 1890, deci cu aproape 2 ani după aceea a lui Babeș.

Între timp însă nici savantul nostru nu a stat inactiv, lăsînd să zacă sub obroc descoperirea sa de ordin general, a principiului transmisiunii imunității pasive prin singele animalelor imunizate. Pentru el aplicarea urgentă a acestui principiu în turbare nu a reprezentat decît un început, cerut în mod imperios de nevoile stringente ale tratamentului antirabic din țara noastră, unde mușcăturile grave de lupi turbatați erau foarte frecvente. Însă acest început a fost urmat imediat de cercetările sale pentru a aplica mijlocul descoperit și împotriva altor boli infecțioase.

Astfel, el lucra în același timp și paralel cu Behring, toamă la punerea la punct a problemei serului antidifteric, ajungînd să prepare animale mari pe care le imunizase pentru ca singele lor să poată preveni și vindeca difteria la copii.

„Însă aceste cercetări — ne spune chiar Babeș — nu erau destul de întinse și s-au aplicat la un număr foarte restrîns de copii, așa încît Behring și Ehrlich, care lucrau în același timp și care obțineau rezultate superioare,

publicînd mai tîrziu rezultatele lor obținute la mai multe sute de copii, au păstrat prioritatea pentru descoperirea seroterapiei difteriei”.

Totuși, efectuarea acestor cercetări timpurii ale lui Victor Babeș, înainte chiar de apariția lucrărilor lui Behring, au o însemnătate deosebită, deoarece ele ne arată și ne confirmă faptul că savantul român concepușe și descoperise imunitatea pasivă ca un principiu teoretic și practic pentru combaterea bolilor infecțioase în genere, iar nu ca o soluție ocazională pe care el ar fi aplicat-o numai în turbare.

Pe de altă parte, deși cercetările sale în domeniul difteriei nu i-au putut procura înțilietatea în descoperirea serului antidifteric, ele i-au dat prilejul să chibzuie metode proprii pentru producerea acestui ser. Grație acestora, Babeș a putut face mai tîrziu o altă mare descoperire și anume aceea a sero-vaccinoterapiei.

După ce descoperise principiul imunității pasive și îl aplicase în tratamentul antirabic, savantul român a avut un răgaz de cîțiva ani pentru a munci cu încordare și în alte direcții, privind în același timp cu seninătate, mîndrie și chiar cu entuziasm, cum ideea pe care o inițiasse continua să rodească mereu în laboratoarele din străinătate, conduse de strălucii reprezentanți ai științei medicale.

În Franța, o seamă de cercetători în frunte cu profesorii Bouchard (1895), Cornil, Roger, Auguste Marie (1900) și alții, iar în Germania profesorul Ehrlich, urmat de întreaga sa școală de seroterapie de la Frankfurt am Main, în frunte cu E. Marx (1902), precum și profesorii Günther, Pagel (1901) și Waldheim (1901) din Berlin, arătau în mod curent importanța fenomenului descoperit de Victor Babeș. Ehrlich și colaboratorii săi au început atunci să lucreze la fundamentarea aceluși fenomen prin teoria cîtelor celulei sanguine. Descoperirea avusese răsunet și în Statele Unite ale Americii, unde profesorul Welch, unul din cei mai distinși patologi americani, a ținut să aducă în fața Congresului medicilor americani elogiul savantului român pentru descoperirea sa.

Unii cercetători străini însă au căutat apoi să prezinte descoperirea ca fiind a lor, iar pe de altă parte, cercetătorii din țările occidentale au căutat să arate că meritele lor proprii ar fi esențiale, trecînd chiar sub tăcere pe acelea ale unui reprezentant al științei dintr-o țară mică, cum era savantul român Victor Babeș.

Prima încercare de acest fel, pentru a substitui cu totul adevărul și a ignora realitatea faptelor, a apărut de-abia în 1892, deci la aproape 4 ani după publicarea descoperirii lui Babeș din primăvara anului 1889. Anume, într-un articol apărut în revista săptămînală germană „Deutsche medizinische Wochenschrift”, doi cercetători italieni, Tizzoni și Centani, nu s-au sîfit să prezinte ca fiind o descoperire originală a lor, constatarea pe care ar fi făcut-o ei în 1892, că prin singele animalelor imunizate împotriva turbării pot fi apărute împotriva turbării și alte animale. Afirmatia aceasta a fost luată ca atare de către Behring, într-un articol intitulat de el: „Despre seroterapia sanguină”. Prin răspunsul dat de Victor Babeș autorilor sus-menționați, în aceeași revistă, a început lupta pentru apărarea și păstrarea priorității românești în această descoperire, luptă pe care Babeș a fost nevoit s-o ducă ulterior, toată viața.

Până la urmă însă, Victor Babeș, cu toată dirzenia sa bine cunoscută, a fost nevoit să spună că va trebui să treacă încă mult timp până se va recunoaște de către toată lumea, lui și științei românești, dreptul ce li se cuvine, intrucit de data aceasta era vorba de o descoperire într-adevăr epocală.

Cu timpul, unii rabiologi străini au ajuns să conteste total orice eficacitate în viroze a anticorpilor serici, renunțând la aplicarea aceluși ser. Astfel s-a întărit tot mai mult credința eronată că Behring, care aplicase ulterior lui Babeș principiul imunității pasive împotriva difteriei, ar fi și descoperitorul acestui principiu. Această situație a durat peste 20 de ani. Între timp, Victor Babeș a decedat (1926).

Numai ulterior și în mod tot mai accentuat, începând din anii 1934—1936, experimenterii pe animale și rabiologii care reluasera aplicarea serului antirabic la om au confirmat, pe bază de cazistică și statistică, că totuși serul descoperit de Babeș dădea rezultate favorabile, ce trebuiau luate în seamă. Acest reviriment continuă și astăzi să preocupe pe mai toți cercetătorii în domeniul rabiologiei.

Astfel, epoca noastră a redevenit favorabilă pentru a duce mai departe lupta începută de Victor Babeș și dusă de el ani de zile, în vederea confirmării și acceptării priorității științei medicale românești în descoperirea temeiului seroterapiei (1889), fiind vorba de o epocală eucerie a științei medicale românești.

REFERATE GENERALE

VIRUSUL INCOMPLET

DE

A. DEREVICI

Cercetările privitoare la această problemă (16) (17) (18) (19) își au originea în lucrările lui von Magnus, care, analizând modul de cultivare a virusului gripal în diferite condiții, a constatat că *inocularea pe embrioni de găină a virusului într-o suspensie concentrată* duce la o producție de virus abia infectant, dar bogat hemaglutinant.

Inoculările de produse diluate realizează o cultivare normală a virusului, obținându-se și particule infectante și hemaglutinante, raportul ID_{50}/HA fiind de obicei reprezentat în aceste lichide prin 10^6 din punct de vedere al infecțiozității. Aceste lichide sînt considerate standard.

Un raport mai redus, ce duce la formarea de virus incomplet, se poate obține folosind:

1. inocul de lichid alantoidian diluat astfel încît fiecare celulă a membranei alantoidiene să conțină particule virotice în număr mare, sau
2. făcînd pasaje cu lichidul nediluat, sau
3. utilizînd lichid standard care conține particule virotice inactivate prin încălzire, timp de cîteva zile la $37^{\circ}C$.

Alte metode de obținere a virusului incomplet folosesc inocularea intracerebrală la șoarece a unui virus neneurotrop de gripă, sau inocularea intranasală a unei tulpini neadaptate, sau cultivarea pe celule HeLa a virusului adaptat pe ou și, în sfîrșit, cultivarea pe ouă dezembrionate.

În aceste condiții se dezvoltă mai mult antigenul hemaglutinant și fixator de complement, dar foarte puțin virus infectant.

Nu s-a stabilit dacă aceste forme de virus neinfecțant, obținute în condiții diferite, sînt asemănătoare și nici nu este cunoscută comportarea lor în procesul de dezvoltare ulterioară a virusului.

S-a sugerat că el reprezintă de fapt virusul rezultat din multiplicarea rapidă, anormală, sau că ar reprezenta un stadiu intermediar al multiplicării, și că ar fi de fapt hemaglutinina aparținînd inoculului însuși, inactivat în timpul incubării în ou la $37^{\circ}C$.

Totuși, cantitatea obținută este de 100 de ori mai mare decît cea inoculată și nu există dovezi că unitățile inoculate s-ar fi fragmentat în așa de numeroase subunități.

Concomitent cu particulele hemaglutinante cresc și particulele de virus infectant, în proporție mică însă. Ambele particule se comportă la fel față de temperatură, față de unii agenți chimici, și au proprietăți imunizante comparabile *calitate și cantitate*, sînt adsorbite și eluate de pe hematite de găină, cobai etc.

Particula hemaglutinantă diferă însă printr-o plasticitate mai redusă și sedimentează la o viteză mai mică, diferența fiind atribuită densității sale mai reduse.

Gard (7), Haslag și Bernkopf (11) obțin o cantitate mare de virus gripal incomplet cultivând în ouă dezembrionate și atribute acest rezultat înscrisării prea mari a celulelor cu virusul concentrat. Aceasta duce la perturbarea metabolismului celular, noțiune admisă și de Ginsberg (8), care presupune că în realizarea virusului incomplet intervin leziuni celulare mari ale epiteliului pulmonar.

Virusul incomplet ar fi rezultatul reproducerii atipice datorită prezenței în inocul a hemaglutininei neinfecțioase, care ar fi un virus anormal, capabil să acopere virusul normal prin autoreproducere (*self replicating variant*).

Alii autori sînt de părere că intervine de fapt interferența între virusul activ și inactiv, poate prin blocarea unor sisteme metabolice ale celulei și nicidecum nu se admite autoreproducerea.

Calitatea de virus incomplet crește în decursul pasajelor. Magnus deduce din lucrările lui Friedewald și Pickels (6) că există 10^7 particule incomplete pentru o doză hemaglutinantă și 10^8-10^9 celule, care constituie membrana corioalantoidiană.

Cairns și Edney (2) admit că pentru producerea virusului incomplet nu sînt obligatorii inoculul masiv, care infectează celulele cu mai multe particule infectante; dovadă că se poate obține virusul incomplet și în caz că numai 1% din celule sînt infectate. De asemenea, Fazekas și Edney (4) consideră că este suficientă o singură particulă de virus inactiv, pătruns în celulă, ca să se prevină și pătrunderea virusului viu heterolog.

Unce experiențe arată că există anumite grade de virus incomplet în cursul multiplicării. La 3 ore de la inoculare se găsesc în lichidul alantoidian puține particule neinfecțioase, dar numeroase hemaglutinante. Cu același material prelevat la 6 ore se obține în subculturi și mai mult virus incomplet.

Cairns obține virus incomplet inoculând 2 doze hemaglutinante, o doză conținând 10^6 particule de virus. Sînt necesare, după Horsfall (13), $10-100$ particule atipice pe celulă pentru obținerea virusului incomplet, iar după Fazekas și Edney ar fi necesare 500 doze hemaglutinante de virus înălțit.

Fazekas și Graham (5) au arătat că unele tulpini sînt incapabile să producă virus neinfecțant, chiar dacă se inoculează în suspensii foarte concentrate, ceea ce ar pleda contra intervenției fenomenului de interferență în realizarea lui. El atribuie fenomenul absenței unui anumit factor în mediul de culturare, denumit de el „factor absență”. Mai constată că periodatul de K poate modifica celula alantoidiană astfel încît inocularea unei suspensii de virus, abundent sau nu, să ducă la formarea de virus incomplet, dar numai în cazul utilizării unor anumite tulpini.

Fazekas (3) nu este de acord că virusul incomplet reprezintă un precursor al celui complet și îl consideră mai curînd ca un virus deviat de la multiplicarea normală, de care diferă cantitativ și cantitativ, iar eliminarea virusului complet și incomplet se face simultan.

Graham (9) obține variate răspunsuri în realizarea virusului incomplet, după inocularea unei cantități mari de diferite virusuri; el precizează următoarea ordine de descreștere: Pr 8 (A), WES (A), MEI (A), SW D₃N (B), Lee (A), Aut (B), AU, FM (A₁), Lee (B).

Horsfall (13) studiază cantitativ multiplicarea virusului gripal, cu referire la particulele infectante și hemaglutinante și stabilește că particulele infectante sînt instabile, inactivate în lichidul alantoidian în decurs de 147 de minute, atît *in vivo* cît și *in vitro*, ceea ce explică acumularea de particule neinfecțioase.

După cercetări mai recente, Magnus afirmă că în realizarea virusului incomplet ar interveni mai curînd interferența între virusul viu și cel activ. Dintr-un amestec *in vitro* de virus viu și virus incomplet, se obține prin pasaje pe ouă embrionate, în majoritate, virus incomplet.

Dacă în amestec predomină virusul infectant (10^8 EI₅₀), rezultă că se dezvoltă pe lângă virusul neinfecțant, în mică cantitate, și virusul activ.

Dacă în amestec virusul infectant se află în cantitate foarte mică, rezultă în mod predominant virusul incomplet, care va inhiba formarea virusului infecțios.

Aceste date se referă la lichidul alantoidian de la al 6-lea pasaj, dar unele observații arată că în al 4-lea — al 5-lea pasaj, inoculul nediluat ar poseda oarecare putere de reproducere. În acest pasaj se obțin cantități mai mari de virus decît în al 6-lea pasaj. Se precizează de autor că în amestecul de virusuri executat *in vitro* ar exista același număr de particule ca și într-un inocul standard natural. Autorul sugerează că nu este exclus ca virusul incomplet să posede într-o oarecare măsură capacitatea de multiplicare — posibil prin recombinare.

Isaacs și Fulton (15), constată că virusul incomplet este capabil să se multiplice în celulele ectodermale corioalantoidiene.

Interferența dintre virusul activ și virusul incomplet s-ar putea compara cu ceea ce se întîmplă între 2 virusuri active.

Formarea virusului incomplet nu aparține numai virusului gripal ci și virusului Newcastle, virusului pestos aviar, precum și unor virusuri ale plantelor.

Markham și Smith (20) au observat existența acestuia și la virusul „larnip yellow mosaic” (virusul petelor galbene).

Datele obținute în ce privește formele incomplete la bacteriofagi ar pleda pentru caracterizarea lor ca o formă imatură a particulei infectante a virusului activ.

Pauker demonstrează că din pasaje cu produs nediluat cu inocul standard înălțit, se poate obține un produs ce conține virus infectant și hemaglutinant în cantități egale, dar acestea nu vor produce descendenți similari.

Rezultă că virusul obținut în diferite condiții nu seamănă total cu cel obținut înălțind suspensia — posibil și din cauza existenței unor anumite gradajii în starea de virus incomplet.

După cercetările lui Hoyle (14), tratarea virusului cu eter provoacă distrugerea corpusculilor elementari, rezultînd componente hemaglutinante și de antigen solubil, care intervin în fixările de complement (antigen 3).

Particulele hemaglutinante se comportă diferit după specia de hematii folosite, fiind mai avide pentru hematii de cobai decît de gășină.

În cazul în care se folosește ca material de plecare lichid alantoidian, membrane sau celule HeLa, se obține după tratare cu eter mai puțin antigen solubil și mai mult virus incomplet. În cazul folosirii lichidului alantoidian sînt necesare 32 unități hemaglutinante pentru a obține o unitate de antigen solubil.

Cu cît virusul prezintă un grad mai mare de virus incomplet, se încorporează mai puțin antigen solubil în celule.

În cursul pasajelor cu virus în prealabil tratat cu eter, folosind marcarea cu izotopi, se constată o mai mică radioactivitate a particulei hemaglutinante decît a particulei de antigen solubil.

Aproape toată cantitatea de izotopi poate fi extrasă prin fracționare chimică. Din punct de vedere chimic virusurile incomplete diferă de acele infectante prin conținutul mai bogat în lipide.

Ada și Perry (1) afirmă că particulele incomplete conțin acizi nucleici în variate proporții, și anume sînt sărace în acid ribonucleic, care ar scădea în decursul pasajelor succesive.

Graham și McClelland (10), utilizînd fosforul marcat P³² în studiul virusului incomplet, constată că izotopul este încorporat în virusul standard numai în cursul multiplicării sale în membrana corioalantoidiană, dar că nu este adsorbit pe virusul *in vitro*.

Celulele HeLa, cultivate în prezența fosforului activ și apoi infectate cu virus, eliberează în 24 de ore hemaglutinina care conține substanța radioactivă.

Pauker și Henle întreprind pasaje de inocul nediluat pentru virusul standard încălzit 1—5 zile la 37°C. În toate experimentele sale se infectează 120—130/μm de P³² intraalantoidian, înainte cu 72 de ore de infectarea realizată pe aceeași cale.

Virusul prelevat nu prezintă diferențe față de martor în ce privește raportul ID₅₀/HA, fie că se folosește inocul de 10^{6.5} sau de 10^{5.0}. Autorii consideră că variațiile între P³² încorporat în virusul incomplet și în virusul infectant nu sînt prea mari, cu toate că raportul lor diferă.

Henle (12) nu admite că virusul neinfecant este un virus inactivat în cursul incubării. Tratarea cu eter a corpusculilor elementari proveniți din inocul nediluat duce îndeosebi la creșterea titrului hemaglutinant pentru hematii de cobai, nu și de găină. Aceasta sugerează că are loc o reorientare a grupărilor de pe suprafața corpusculului elementar, micșorându-i aviditatea, ceea ce duce uneori la scăderea titrului hemaglutinant după tratarea cu eter.

Trebuie menționat însă că eterul nu înlătură toată cantitatea de lipide, parte rămînînd legate de fracția hemaglutinantă.

În cazul descreșterii raportului ID₅₀/HA, acidul nucleic virotic scade.

Hoyle sugerează că antigenul solubil S ar avea responsabilitatea formării virusului incomplet, lipsa acestuia fiind sinonimă cu un anumit grad de virus incomplet.

*

Unele cercetări privesc morfologia virusului incomplet. Astfel, Werner și Schlesinger (23) cercetează entitatea morfolologică responsabilă de apariția virusului incomplet prin examene la microscopul electronic, pe virusul adsorbit pe stromele hematiilor supuse hemolizei cu saponină.

Virusul normal apare sub formă de particule sferice cu suprafață mată și cu densitate uniformă. Procedul de extracție nu alterează aceste particule. Dimpotrivă, particulele aglutinante și neinfecante sînt foarte polimorfe și par să fie într-o stare mai mult sau mai puțin avansată de desintegrare. Cea mai mare parte apare turcită în formă de sac, cu o suprafață neregulată, granulară, de densitate ce pare redusă și mai palidă; la mijloc ar prezenta un gol, în contrast cu virusul infectant, care este sferic.

Morfologia virusului incomplet a fost studiată și în țară, de Portocală și colaboratori. Cu ajutorul microscopului electronic au pus în evidență prezența virusului incomplet în suspensii purificate de virus gripal de tip A (Asia) 57, denumit și A₂ (21).

Autorii au constatat prezența, în afara formațiilor corpusculare sferice, a unor elemente avînd centrul puternic deprimat, pe care le consideră ca forme incomplete de virus gripal. Descriu și aspecte rezultate din coalescența mai multor elemente de același tip, avînd centrul deprimat; aceste formațiuni apar cu contur neregulat.

Forme de virus incomplet au fost regăsite de Portocală și colaboratori și în suspensiile purificate de virus, izolate în epidemia de gripă din 1950. Anume, descriu aspecte de virus incomplet alături de forme filamentoase sau sferice.

Dimensiunile formelor incomplete, după cum rezultă din măsurătorile autorilor, ar fi mai mari pentru virusul incomplet turcit. Aspecte de virus incomplet au fost regăsite și în suspensiile purificate ale tulpinii „mixte” A + A₂ (22).

Din datele prezentate reiese că cercetătorii nu sînt de acord asupra naturii virusului incomplet. Cairns consideră că este preferabilă denumirea de virus „neinfecant”.

Cercetări ulterioare sînt necesare spre a lămuri dacă virusul incomplet este produsul unei multiplicări anormale sau reprezintă un stadiu intermediar în cursul reproducerii.

BIBLIOGRAFIE

1. ADA G. L. a. PERRY B., Nature, Lond., 1955, 175, 854.
2. CAIRNS H. J. a. EDNEY M., J. Immunol., 1952, 69, 155.
3. FAZEKAS DE ST. GROTH, J. Hyg., 1955, 53, 276.
4. FAZEKAS DE ST. GROTH a. EDEY M., J. Immunol., 1952, 69, 160.
5. FAZEKAS DE ST. GROTH a. GRAHAM D. M., Brit. J. exp. Path., 1954, 35, 60.
6. FRIEDEMANN W. F. a. PICKER E. G., J. exp. Med., 1944, 79, 391.
7. GARD S., The Nature of Virus Multiplication, Cambridge Univ. Press, 1953, 211.
8. GIMBERG H. S., J. exp. Med., 1951, 94, 3, 191.
9. GRAHAM A. P., Brit. J. exp. Path., 1954, 35, 4, 60.
10. GRAHAM A. F. a. MO CLELAND, Nature, Lond., 1949, 153, 949.
11. HANTO M. a. BERNKOPF H., J. Immunol., 1950, 65, 585.
12. HENLE W., Transactions of the New York Academy of Science, seria II, 1955, 18, 3, 255.
13. HORSFALL F. L., J. exp. Med., 1954, 199, 135.
14. HOYLE L., The Nature of Viruses, Ciba Foundation, Boston, Little Brown, 1957, 211.
15. ISAACS A. a. FULTON F., J. gen. Microbiol., 1953, 66, 200.
16. MAGNUS P. von, Acta path. microbiol. scand., 1951, 28, 250.
17. — Acta path. microbiol. scand., 1951, 28, 278.
18. — Acta path. microbiol. scand., 1952, 30, 311.
19. — in International Symposium of the Dynamic of Virus and Rickettsial Infection, Blackstone Comp., N. Y. — Toronto, 1954, 36.
20. MARKHAM R. a. SMITH J. D., Biochem. J., 1950, 46, 513.
21. PORTOCALĂ R., DUMITRESCU S. și IONESCU N. I., Studii și cercetări inframicrobiol. microbiol. parazit., 1958, 9, 4, 413.
22. PORTOCALĂ R., DUMITRESCU S., IONESCU N. I. și BRONITKI AL., Studii și cercet. inframicrobiol. 1959, 10, 4, 433.
23. WERNER G. a. SCHLESINGER W., J. exp. Med., 1954, 100, 2, 202.

INFECȚIA PSITTACOZO-ORNITOZICĂ LA PĂSĂRI

DE
ANGELA BĂIEȘ

Raport prezentat la Conferința regională de ornitoză, Timișoara, 22 februarie 1960

Se pare că una din problemele de actualitate și de viitor ale medicinei este aceea a zoonozelor. Asistăm în ultimele decenii la o creștere continuă a importanței acordate acestor afecțiuni.

Pe măsură ce se realizează noi progrese în cadrul științelor medicale, pe măsură ce se largesc posibilitățile de investigații și diagnostic, se descoperă printre animalele domestice și sălbatice noi izvoare de infecție pentru om.

Facultățile și laboratoarele de cercetare științifică și de diagnostic create în țara noastră, în anii regimului de democrație populară, au permis identificarea unor îmbolnăviri la om, al căror izvor de infecție au fost animalele.

Una dintre zoonozetroponozele identificate în ultimii ani în țara noastră este ornitoza.

Psittacoza-ornitoza se prezintă ca o boală infecto-contagioasă inoculabilă, cu caracter enzootico-epizootic, comună omului și unui mare număr de specii de păsări sălbatice și domestice, caracterizată clinic prin tulburări generale mai mult sau mai puțin accentuate, însoțite de fenomene inflamatorii cu caracter exudativ la nivelul mucoaselor (conjunctivală și nazală), de tulburări digestive și uneori de tulburări nervoase, iar anatomo-patologic, prin leziuni de tip exudativ și necrotic la nivelul seroaselor și organelor interne. Boala este produsă de o pararickettială: *Mitogawanella psittaci* — *Mitogawanella ornithosis*.

DATE ISTORICE ȘI EPIZOOTOLOGICE

Scurta istorie a ornitozei-psittacozei se confundă în parte cu epizootologia și răspândirea geografică a bolii. Se pare că Juergensen (1874) a fost primul care a recunoscut psittacoza la om, ca o entitate clinică distinctă, manifestată ca o pneumonie atipică.

Termenul de „psittacoză” este introdus însă de Antonin Morange (citată după (1)), care, în lucrarea sa *De la psittacose ou infection spéciale déterminée par les perrouches*, propune denumirea de psittacoză pentru o boală clinică, definită a omului, produsă în urma contactului cu papagai inseparabili. La început nu i s-a acordat o atenție deosebită.

Epidemiile de întindere și gravitate variabilă descrise ulterior la Berna (1881), Leipzig (1886), Bonn (1887) și Paris (1892, 1893, 1896) apar în urma importului de papagai din America de Sud.

Boala este recunoscută propriu-zis în cursul pandemiei din 1929 — 1930, când se înregistrează la om circa 900 de cazuri de boală în 12 state din Europa și America. Punctul de plecare a fost constituit de o epizootie printre papagai în Argentina, care, fiind urmată de cazuri umane de psittacoză, a determinat firmele exportatoare să vândă neîntreziat toate păsările de care dispuneau firmele din Europa, America Centrală și America de Nord. În felul acesta s-au creat numeroase focare epidemice și enzootice în numeroase țări europene și americane.

Hodson, Western și Simpson (1930) stabilesc primii prezența virusului în organismul papagalilor bolnavi și în materialul patologic de la om, iar Levinthal, Coles și Lillie constată, independent unul de altul, prezența corpusculilor elementari în materialul infecțios, primul din ei considerându-l agenți ai psittacozei.

Patria psittacozei este considerată America de Sud și Australia. Un timp psittacoza nu a existat în Australia. În 1934 însă, Meyer și Eddie izolează virusul bolii în California de la un papagal australian, importat din Sydney. În același an, Burnet reușește să izoleze virusul de la un număr de păsări din Adelaide și Melbourne.

Multă vreme apoi, psittacoza a fost privită ca o boală care în condiții naturale afectează numai psittacidele.

Începând din 1933, lucrările lui Meyer și colaboratori, precum și ale altor cercetători stabilesc că virusul se poate găsi în stare latentă și la alte specii de păsări decât psittacidele. De aceea Meyer și colaboratori (1942) propun ca termenul de „psittacoză” să fie rezervat numai pentru infecția umană contractată de la psittacide, iar pentru infecțiile transmise de celelalte păsări să se utilizeze termenul de „ornitoză”.

În 1933, apare prima epidemie de ornitoză pe insulele Faroe, boala fiind transmisă omului de o specie de albatros *Diomedea glacialis*, ai căror pui sînt folosiți ca hrană de locuitorii acestor insule.

Infecția naturală la porumbel a fost studiată pentru prima dată de Johnesburg (Cles, 1940), apoi boala a fost depistată în California și New York (Meyer, 1941; Meyer și colaboratori, 1942), în U.R.S.S. (Terskih, 1951) și în Bulgaria (Kujumgiev, 1958). În 1942 Meyer, Eddie și Yamamura arată existența infecției sub formă latentă la porumbel.

La găini, infecția naturală a fost identificată pentru prima dată în 1939 în New Jersey, apoi în restul Statelor Unite (Meyer și Eddie, 1942). Karrer și colaboratori (1950) izolează virusul de la găini cașetice în California, iar în 1956 virusul este de asemenea izolat în Oregon de la găini cu boala sacilor aereni și pericardite, atribuite *Escherichiei coli*. În Argentina, Rugiero (1950) atribuie infecția umană severă contactului cu găinile. La fazanii domestici ornitoza este identificată în 1952 (Ward și Birge) și în 1956 (Meyer și Eddie), iar la curci în 1948 în Texas (Frons și colaboratori, 1954, 1955), apoi în Arizona, California, Minnesota, New Jersey, Ohio, Oregon.

Diagnosticul serologic al ornitozei la rațe a fost stabilit în Michigan în 1942 de Eddie și Francis. Izolarea virusului s-a făcut în 1951 în U.R.S.S. (Terskih), în 1958 în Cehoslovacia (Koppel și Polony), în R.P.R. în 1958 și 1959 (Sărțeanu și colaboratori, Popovici și colaboratori), iar la găse în 1956 și 1957 în Cehoslovacia și R.F. Germană (Strauss; Fürst și colaboratori). În S.U.A. ornitoza la rațe evoluează enzootic. În gospodăriile contaminate virusul a fost izolat de la rațe de orice vîrstă, începând cu bobocii de 4 zile. În crescătoriile din centrul și estul Europei virusul ornitozei a provocat epizootii importante.

Epizootiile de ornitoză la rațe au fost urmate de infecții umane în California (Meyer și Eddie, 1952), în New York (Wollins, 1948; Korns, 1955), în U.R.S.S. (Terskih, 1948) și în R.P.R.

Cercetări epidemiologice și serologice au dovedit incidența ridicată a infecțiilor clinice și sub-clinice printre vînătorii — manipulatorii de rațe.

Importanța actuală a infecțiilor ornitice depășește cu mult pe aceea a psittacozei și crește cu atît mai mult, cu cît în ultimul timp s-a reușit izolarea virusului de la potnriche (Terskih, 1951) și punerea lui în evidență în 1958 de către Kawakami și colaboratori în materiile fecale de la 8 oi, pozitive și serologic. De altfel se pare că din 1952, termenul de „psittacoză” a fost înlocuit prin „ornitoză”, avînd în vedere numărul mare de specii de păsări receptivă la infecție (7).

Infecția orniticeală îmbracă în general caracter enzootic. Păsările infectate fac de obicei forme latente, asimptomatice sau subacute, cu simptomatologie scărsă, nespecifică, ce se remite, păsările rămînd însă purtătoare și excretoare de virus timp îndelungat. Din această cauză, infecția rămîne multă vreme nedepistată.

De subliniat este faptul că în momentul în care condițiile de creștere a păsărilor devin necorespunzătoare, infecția se activează și poate îmbrăca un caracter epizootic.

În general se poate considera că toate epizootiile grave de ornitoză declanșează focare de infecție la om.

RĂSPÎNDIRE GEOGRAFICĂ

Ornitoza a fost înregistrată cu frecvență variabilă în numeroase țări din toate continentele. Boala este foarte răspîndită în America de Sud, America Centrală, America de Nord, Australia și țările europene. A fost înregistrată în Africa, India, Japonia și altele. În ultimii 10 ani, virusul ornitozei a fost izolat într-o serie de state vecine cu R.P.R.: U.R.S.S., Cehoslovacia, Bulgaria.

La noi în țară, au fost identificate în ultimii 2 ani, 3 focare de ornitoză la rațe, și anume: 2 în regiunea Constanța (Sărțeanu și colaboratori) și unul în regiunea Timișoara (Popovici și colaboratori).

Acest fapt permite să se presupună că infecția orniticeală trebuie să fie destul de răspîndită și în țara noastră, dar pînă în prezent n-au fost depistate alte focare, probabil pentru că nu s-au făcut investigații suficiente, boala evoluînd de multe ori înapert, iar la examenul de laborator pot fi puși în evidență și alți germeni.

IMPORTANȚA ECONOMICĂ ȘI SANITARĂ

Importanța economică a ornitozei crește pe măsură ce se conturează epizootologia și răspîndirea geografică a bolii. Pierderile economice pricinuite de această infecție sînt uneori considerabile.

În S.U.A. infecția orniticeală a devenit o frînă importantă în creșterea curcilor. S-au înregistrat epizootii dramatice de ornitoză în incubatoarele mari pentru curci, mai ales în Texas și Oregon. În afară de aceasta, în efectivele contaminate, difuzarea bolii este destul de rapidă; uneori, în decurs de cîteva săptămîni infecția poate cuprinde 50—80% din efectiv. Totuși pierderile în crescătoriile de curci contaminate se ridică la 20—35% din efectiv. În general, 90% din curcile infectate rîmîn cu leziuni cardiace și hepatice, iar după sacrificare, aceste organe sînt confiscate.

În crescătoriile de rațe pierderile sînt importante mai ales la boboci. În Cehoslovacia s-au înregistrat 600 de cazuri mortale dintr-un efectiv de 2 000 de boboci. În focarele studiate la noi în țară, ornitoza a evoluat epizootic la boboci de rață, producînd pierderi însemnate.

Pe lângă aceste pierderi se mai adaugă și cele reprezentate prin procentul scăzut de fecunditate și ecologie al ouălor provenite de la păsările cu infecție latentă. Astfel, din 203 ouă puse la incubat, 53,21 % au fost sterile, 27,09 % au avut embrionii morți și numai 19,7 % au dat pui viabili.

Această infecție poate deci prilejui perturbări importante în realizarea planului de producție în crescătoriile de păsări.

Alături de importanța economică, ornitoza prezintă o deosebită importanță sanitară, deoarece este foarte contagioasă pentru om, căruia îi periclitulează de multe ori o infecție letală. În cursul epidemiilor de ornitoză apărute în diferite țări din lume, în perioada 1929—1930, mortalitatea s-a ridicat până la 35 %—45 %. Lesbouyries (9) apreciază la 20 % proporția mortalității la bolnavii de ornitoză.

SPECII AFECTATE ȘI RECEPTIVITATE

Infecția naturală a fost identificată până în prezent la cel puțin 98 de specii de păsări aparținând la 9 ordine, 20 de familii și 62 de genuri din clasa Aves.

Cele mai receptivă sînt diferitele specii de papagai și papagai pitici. Cel puțin 31 de specii de papagai sînt gazde spontane ale virusului psittacozel. Cel mai frecvent purtător de virus sînt papagalii verzi din regiunea Amazonului (*Chrysotis amazonicus*), papagalii cenuși din Africa (*Psittacus erithacus*), cei vîrjași australieni și cei mexicani.

O serie de alte păsări, ca cîntezoii exotici (amadină-*Munia erythroga* și bengali), canarii, sticleții, scutii se infectează cu virusul psittacozel prin simplu contact cu păsările bolnave.

Pe de altă parte, ornitoza naturală, ca sursă de infecție pentru om, a fost descrisă la porumbel, gîste, rațe, curci, găini, fazani, turturele, granguri, o specie de albatros (*Phaethon glaucus*), găinușă americană de baltă, pescărușul american argintiu, bîlcanul alb, potîrnicea cu barbă, tucanul, botgrosul, mierla sură.

În cadrul aceleiași specii, receptivitatea variază în raport cu vîrsta. În general, pînă la 8 luni păsările sînt mult mai sensibile. Alți factori importanți care măresc receptivitatea organismului față de infecția ornitozică sînt condițiile deficiente de zo igienă, alimentația insuficientă sau carentă, dezechilibrul fiziologic din diferite cauze, surmenajul la porumbeii călători, captivitatea, suprapopularea etc.

Omul este mult mai sensibil la infecția ornitozică decît păsările. De aceea, în multe focare de ornitoză, apare ca element revelator. Inițial s-a comportat ca o gazdă ocazională, apoi, pe măsură ce virusul ornitozel s-a adaptat la organismul său, a început să se comporte ca o gazdă primară.

IZVOARELE NATURALE ALE INFECȚIEI

Izvoarele naturale primare ale infecției psittacozel-ornitozice sînt reprezentate în general prin diferite specii de păsări receptivă la infecția naturală, bolnave clinic sau cu formă inaparentă. Multă vreme, majoritatea infecțiilor umane a fost atribuită contactului cu psittacidele. Apoi s-a demonstrat că și alte păsări de colivie sînt sensibile la infecție și o pot transmite omului.

Infecția naturală la păsări, în țările de origine, evoluează de obicei inaparent, sub formă latentă, infraclinică. Uneori însă poate provoca imbolnăviri și poate fi responsabilă de epizootii cu mortalitate ridicată.

Se pare că în condiții naturale, infecția trece de la păsările adulte la pui în perioada cînd aceștia se află încă în cuib. O parte din puii contaminati fac o infecție gravă, evolutivă, și mor, iar alții se remit sau fac de la început o infecție asimptomatică, rămînd purtători și excretori de virus timp îndelungat. Cînd intervin dezechilibrul fiziologic, infecția se activează, iar diseminarea virusului în mediul extern este și ea mai activă. Strămutarea păsărilor din țara de origine, ținerea lor în captivitate, transportul etc. sînt tot atâtea cauze de dezechilibru fiziologic. În faul acestor păsări e nou importate pot constitui izvoare de infecție, atît pentru om cît și pentru celelalte specii de păsări domestice și sălbatice.

În general, difuzarea infecției dintr-un continent într-altul s-a produs prin transportul păsărilor de colivie, în special a psittacidelor din regiunile tropicale. Odată infecția introdusă într-o țară, ea a cuprins și alte specii de păsări, care au devenit la rîndul lor izvoare naturale primare de infecție.

În Europa, se pare că cel mai însemnat rol în difuzarea infecției ornitozice îl joacă porumbelii, bunii fiind foarte răspîndiți mai ales la porumbeii călători. Diferitele rase de porumbel semidomestice, prin contactul lor strîns cu omul, ca și prin transportul lor în diferite părți ale globului, asigură difuzarea infecției. Pe de altă parte, contactul lor cu porumbelii sălbatice sau cu alte păsări asigură persistența ornitozel. Astfel, în vestul Germaniei s-a creat un important izvor de virus, prin numărul mare al crescătoriilor de porumbel.

În crescătoriile mari, 9—70 % din porumbeii adulți pot fi infectați cu virusul ornitozel. Pe loturi individuale de porumbel, cercetătorii diferiți au identificat infecția latentă cu virus ornitozel în aproximativ 40 % din cazuri.

În crescătoriile de porumbel responsabile de transmiterea infecției ornitozice la om, proporția reacțiilor serologice pozitive s-a ridicat la 83,3 % într-o unitate și la 88,8 % în altă unitate (Möhr, 1954; Kemerer și colaboratori, 1956, citat după Biester și Schwartz).

Un alt izvor important al infecției este constituit de crescătoriile de rațe. În R.F. Germană, în Cehoslovacia, precum și la noi în țară, focarele de ornitoză depistate la boboci de rață au constituit și importante izvoare de infecție pentru om. În focarul studiat în regiunea Timișoara, Popovici și colaboratori (12) consideră că izvorul probabil al infecției a fost reprezentat de palmipede sălbatice, cu care rațele gospodăriei veneau în contact permanent. Dat fiind că în regiunea de vest a țării o bună parte a populației se ocupă cu creșterea porumbeilor, se impune o detectare neîntîrziată a infecției ornitozice la această specie, în abatoarele de păsări, precum și în crescătoriile de fazani și papagai inseparabili.

Problema izvoarelor naturale de infecție în ornitoză se complică în ultimul timp prin izolarea virusului ornitozel de la potîrnice și prepelițe. S-ar putea ca acestea să fie mult mai numeroase decît le cunoaștem noi. Rolul manifestelor domestice, chiar și a celor sălbatice, în formarea rezervoarelor de virus, deschide drum nou de cercetare.

MATERIAL VIRULENT ȘI MOD DE CONTAMINARE

Virusul se găsește în sînge din primele zile de boală și pînă la sfîrșitul săptămîinii a 4-a. Prezența lui în sînge poate fi depistată prin inoculări intraperitoneale la soarece cu sînge defibrinat sau citratat. Virusul se mai găsește în cantități mari în organele interne (splină, ficat, pulmon etc.), în exsudatele din cavitățile seroase, în secreția nazală și în materiile fecale.

Materiile virulente, răspîndite în mediul extern, se usucă și apoi sînt antrenate în aer sub formă de particule mai mult sau mai puțin fine, mai ales prin mișcarea și zborul păsărilor. Puful embrionar al puiilor bolnavi este antrenat cu multă ușurință de curenții de aer. În felul acesta, virusul contaminează hrana păsărilor sau este inhalat de acestea odată cu aerul inspirat.

pericardită cu exsudate fibrinoase în sacul pericardic, precum și aderențe epicardice. Leziunile pulmonare sînt mai rar semnalate; uneori se observă totuși leziuni de pneumonie difuză.

La 60% din curci s-au observat leziuni ale cavarilor, cu ovule hemoragice, necrotice, cazeoase și cu formare de conglomerate de ouă în oviduct. Oviductele apar obstruite și cu aderențe fibrinoase. Multe păsări sînt în stare de cașexie avansată.

La pui s-au constatat leziuni pulmonice, inflamații ale sacilor aereni și ale viscerelor abdominale.

La palmipede ornitoze este larg răspîndită pe tot globul.

Simptomatologia nu este însă bine conturată. La rațele adulte infecția evoluează de obicei asimptomatic (Meyer și colaboratori 1952; Komar 1955). Rate clinic normale sau cu stare avansată de cașexie, fără leziuni anatomo-patologice însemnate, au permis izolarea virusului.

Instalarea și dezvoltarea infecției la boboci de rață este influențată în mod deosebit de condițiile necorespunzătoare de igienă, de supraaglomerări, alimentație defectuoasă și altele. La boboci, infecția poate evolua uneori sub formă latentă, alteori clinică.

La focarele studiate la noi în țară de Sărățeanu și colaboratori (1958) în regiunea Constanța, se pare că infecția a avut la început o evoluție latentă, cu mortalitate redusă atît la rațele adulte cît și la tineret. După aceea, s'îmbracă caracter epizootic la boboci în vîrstă de aproximativ 10 zile. S-au observat fenomene respiratorii, secreție oculară, adinamie, uneori diaree. În decurs de 7-10 ore de la debut, boboci intrau în comă și muriau după 3-4 ore. În focarul studiat de Popovici și colaboratori (12) în regiunea Timișoara, boboci erau prost dezvoltăți în raport cu vîrsta și un mare număr dintre ei erau cașetici. Ca manifestări clinice s-a remarcat stare de abatere, conjunctivită și coriză pronunțată, iar la unii și diaree.

Examenul necropsic la rațele adulte pune în evidență hipertrofia ficatului și uneori lichid pericardic (Popovici și colaboratori).

La boboci de rață se observă cordul mărit, cu pericardul extrem de îngroșat de culoare albicioasă, o cantitate crescută de lichid în cavitatea pericardică. Sacii aereni sînt uneori hipertrofiați și cu mici focare hemoragice, alteori cu pereții îngroșați și cu depozite cazeoase gălbui în saci ca și pe celulele seroase. Uneori ficatul prezintă mici focare necrotice diseminate în toată masa organului, alteori focare necrotice mari, marginale sau numai o congestie. Mai rar s-a înregistrat congestie pulmonară, splenomegalie. În cavitatea peritoneală s-a constatat lichid în cantitate crescută.

Diagnosticul ornitozei la păsări se bazează pe:

- date epizootologice - eventual epizootologico-epidemiologice,
- date clinice și anatomo-patologice,
- cercetări microscopice - punerea în evidență a corpusculilor elementari în diferite produse patologice și organe de la păsările suspecte,
- reacții serologice și alergice (intradermoreacții cu rezultate ce corespund cu R.F.C.),
- inoculări la animale de laborator, pentru izolarea virusului și reproducerea experimentală a infecției.

Prognosticul este totdeauna grav, atît pentru individul bolnav, cît și pentru colectivitatea de păsări din care face parte, din cauză: - gravității cu care evoluează boala declarată și a legiunilor adeseori întinse, grave și ireversibile,

- difuzității mari a bolii în efectivele contaminate prin purtătorii și eliminatorii de virus, reprezentați prin păsările cu infecții latente și prin cele vîndute clinic, care constituie izvoare importante de infecție pentru celelalte păsări și pentru om,

- lipsii de mijloace de tratament care să asigure sterilizarea organismului.

Tratamentul ornitozei clinice este încă dificil și cu rezultate înconstante, deoarece antibioticele utilizate pînă în prezent ca: tetraciclina și compuşii ei, teramicina și aureomicina, deși împiedică multiplicarea virusului ornitozei, totuși nu sînt complet virulicide. Virusul a fost izolat din organele de curcă după 32-39 de zile de tratament continuu. Deci păsările tratate în acest fel continuă să constituie un pericol pentru om.

Profilaxia. Imunoprofilaxia ornitozei nu este încă pusă la punct. Virusul ornitozei format și inoculat apoi la păsări, le conferă imunitate față de infecțiile ulterioare (17).

Pînă în prezent, prevenirea și combaterea ornitozei se bazează practic exclusiv pe măsuri sanitare-veterinare. Obiectivele principale ale acestor măsuri sînt următoarele:

1. controlul importului de păsări și carantina.
2. carantina pentru păsările aduse din localități a căror situație epizootologică nu este bine cunoscută. În perioada de carantină se impun cercetări de laborator în vederea izolării virusului. Unii cercetători (13) recomandă ca pe lângă păsările aflate în carantină să se pună într-o colivie *Padda oryzirova* ca indicator, avînd în vedere marea receptivitate a acesteia la infecția ornitozei.
3. Introducerea măsurilor de carantină la gospodăriile în care au fost depistate cazuri de ornitoză și la cele suspecte de contaminare pînă la stabilirea diagnosticului.
4. Interzicerea înstrînării păsărilor din gospodăriile aflate în carantină.
5. Sacrificarea și distrugerea păsărilor bolnave - însoțită de distrugerea materiilor virulente.

Considerăm că cele mai eficiente măsuri în lupta contra acestei zoonotropeze ar fi distrugerea completă a efectivelor contaminate, indiferent de proporția îmbolnăvirilor clinice, avînd în vedere numărul mare al indivizilor cu infecții latente, asimptomatice. Acolo unde motive de ordin economic ar împiedica distrugerea imediată a efectivului contaminat, acesta ar putea fi supus unui tratament profilactic cu tetraciclina, pînă se va putea proceda la lichidarea întregului efectiv și executarea dezinfecției.

Pentru a se putea aplica măsuri eficiente de prevenire și combatere, este necesar înaintea de toate să se cunoască focarele de infecție existente în diferite regiuni ale țării. În acest sens, va trebui organizată o acțiune de depistare. Este necesar ca ornitoza să figureze printre bolile declarabile în care se utilizează carantinarea și se impune o mai strînsă colaborare între serviciile veterinare și medicale de pe teren în vederea depistării și combaterii zoonotropezelor cu mai multă eficacitate.

BIBLIOGRAFIE

1. BRIDSON S. P., DOWNSIE A. W., MAC CALLUM F. O. a. STUART-HARRIS C. N., *Virus and Rickettsial Diseases*, ed. a II-a, Londra, 1955.
2. BENEDICT A. A., in *Progress in Poultry Research and Control*, Rutgers University Press, New Brunswick (New Jersey), 1958.
3. - Amer. J. Hyg., 1957, 68, 245.
4. BIERSTER N. E. a. SCHWARTZ L. N., *Diseases of Poultry*, ed. a IV-a, Iowa, S.U.A., 1959.
5. FRITZSCHE K., LIPPEL H. u. WEYER F., *Tier. Wschr.*, 1956, 60, 4, 61.
6. GINTESCU A. și IACOB C., *Boli transmise de la animale la om*, Ed. Acad. R.P.R., 1959.
7. HINGGLEY, Schweiz. Nat. Wschr., 1955, 88, 4, 64.
8. KAWAKAMI J., KAH T., SUGIMURA K. a. MATSUMOTO M., *Jap. J. exp. Med.*, 1958, 28, 51.
9. LEBROUYERS G., *La Pathologie des oiseaux*, Vigot Frères, Paris, 1941.
10. LIEDE S., Schweiz. Arch. Tierheilk., 1955, 569.
11. MONTEAL G., *Zbl. Vet. Med.*, 1958, 5, 4, 273.

12. POPOVIC V., STOENESCU V., SÂNDULESCU ST. și ȘTEFĂNESCU TR., Lucr. št. IPIA, 1959, 3, 103.
13. POPOVIC V. și MAY I., Anuar IPIA, 1960.
14. ROOYEN C. E. VAN a. RHODES A. J., *Virus Diseases of Man*, New York, 1948.
15. SĂRĂTEANU D., OPRESCU-LIBESCU EL. și DRĂGĂNESCU N., Studii și cercet. infra-microbiol. microbiol. parazitol., 1958, 3, 4, 417.
16. STAMATIN N., *Microbiologie veterinară*, III, Ed. agro-silvică, București, 1958.
17. СВИННИКОВ П. М. и ВУЛАНОВ А. А., *Болезни животных*, Госиздат Сельхоз. Москва, 1951.
18. TOPLEY a. WILSON, *Principles of Bacteriology and Immunology*, ed. a IV-a, Londra, 1957.
19. WYNOURADNYE VL., Probl. Zoot. și Vet., 1956, 2.

VIATA ȘTIINȚIFICĂ

A 5-a CONFERINȚĂ INTERNAȚIONALĂ DE POLIOMIELITĂ

Copenhaga, 26—28 iulie 1960

DE

ACADEMICIAN ȘT. S. NICOLAU și N. CAJAL

Între 26 și 28 iulie s-au desfășurat la Copenhaga lucrările celei de-a 5-a Conferințe internaționale de poliomiellită, la care au participat peste 700 de specialiști, reprezentând 49 de state.

Programul conferinței a constă din 75 de rapoarte și comunicări axate pe morfologia, structura și reproducerea virusului poliomiellitic, pe relațiile dintre virus și celula gazdă, pe aspectele imunologice ale poliomiellitei și mai ales pe extrem de importanta și actuala problemă a vaccinării specifice.

Prima zi a dezbaterilor a fost dedicată lucrărilor cu caracter teoretic privind biologia virusului poliomiellitic.

Dintre lucrările prezentate, de un mare interes s-au bucurat cele ale lui S. Brenner, privind infrastructura virusului studiată cu ajutorul microradiografiilor electronice, ale lui André Lwoff și Renato Dulbecco cu privire la mutațiile poliovirusurilor cercetate din punctul de vedere al biologiei moleculare și afectând mai ales calitățile de neurovirulență, precum și grupul de comunicări dedicate pasionanței probleme a multiplicării virusului. Dintre acestea, studiile lui J. Colter, ale lui W. Schäfer și W. Ackermann au adus date, dintre cele mai interesante privind în special rolul acizilor nucleici în reproducerea virusurilor.

Neutralizările virusului poliomiellitic, interacțiunea dintre virus-anticorp și celula gazdă, mecanismul de acțiune și proprietățile interferonului, infecțiile latente persistente în culturile celulare au format, la rîndul lor, obiectul unor valoroase expuneri făcute de Benjamin Mandel, Lars Kjellen, Al. Isaacs și Werner Henle.

Următoarele două zile ale lucrărilor au fost — după cum s-a semnalat — consacrate vastelor și importante probleme a vaccinării antipoliomielitice. Pe rînd au fost dezbătute: eficiența vaccinurilor inactivitate sau a celor preparate cu virusuri vii-modificate; aspectul și durată imunității conferite; caracterul anticorpilor antipoliomielitici; înșelăciunea virusurilor din vaccinurile vii, interferența cu alte enterovirusuri. Cercetările privind vaccinurile inactivate au constituit obiectul a 20 de comunicări; iar în alte 26 de lucrări diferiți autori au expus rezultatele privind experimentarea și aplicarea vaccinurilor vii.

Din primul grup, trebuie în mod cu totul deosebit remarcate, pentru interesul suscitât, lucrările prezentate de J. Salk, A. Langmuir, G. Olin, V. Soloviev, E.J. Henningsen, V. Skovranek, N. Goldblum și P. Lépine, cu privire la calitățile imunogene și durata protecției conferite de vaccinul inactivat.

Majoritatea acestor rapoarte și comunicări au adus date din care rezultă că odată de o evidentă scădere a morbidității prin poliomielită pe întreaga suprafață a globului în urma introducerii vaccinării cu vaccinul de tip Salk, s-a putut constata, mai ales în ultimii ani, apariția de cazuri paralizice printre cei vaccinați complet sau incomplet, dovăduindu-se chiar o deosebită mai puțin importanță între morbiditatea la vaccinați și nevaccinați decât cea înregistrată în primii ani de aplicare a vaccinurilor cu virusuri inactivate. Este interesant de semnalat creșterea neobișnuită, începând cu anul 1959, a focarelor de boală cu tipul III al virusului poliomieltic.

Rezultatele prezentate și care subliniază unele eșecuri în imunizare, eficiența înegală a vaccinurilor cu virusuri omorite, explică interesul cu care au fost primite lucrările privind vaccinarea cu virusuri vii, atenuate, modificate.

Dar înainte de a semnală conținutul acestor importante lucrări, credem că este interesant să cităm că în comunicarea prezentată la congres, prof. J. Salk a precizat parametrii în care trebuie plasată eficacitatea, protecția conferită de vaccinurile omorite față de poliomieltia paralizică, recunoscând și posibilitatea de eșecuri ale vaccinării, mai ales a unei vaccinări incomplete cu virusuri omorite. În consecință, considerând că masa virală din vaccin constituie cheia eficienței sale, a subliniat necesitatea realizării unui vaccin cu virusuri inactivate, extrem de puternic imunogen, care să fie capabil să realizeze o protecție totală, după maximum două doze administrate la interval de 2 — 6 săptămâni. Prof. Salk a arătat că realizarea unui astfel de vaccin este preocuparea sa actuală. Dar de dorința profesorului Salk pare să fi fost îndeplinit de Maurice Hilleman și colaboratorii, care au raportat realizarea unui vaccin eficace, cu o masă fixă de antigen concentrat și purificat, lipsit de orice impurități provenite din culturile de țesut renal de maimuță, deosebit mult de vaccinurile comerciale, actualmente în uz. După administrarea a două doze de 0,5 ml din vaccinul său, Hilleman arată că răspunsul serologic este evident superior celui obținut prin vaccinul Salk.

Comunicările privind eficacitatea vaccinurilor cu virusuri vii au adus însă rezultate superioare, scontate de alții de toți specialiștii care au cunoscut sau au trebuit să recunoască că o bună și durabilă vaccinare s-a bucurat în trecut nu poate fi realizată decât cu virusuri vii, mai mult sau mai puțin modificate, dar niciodată moarte.

Folosirea virusurilor modificate în mod natural, dar mai ales în mod dirijat în laboratoare, a dovedit valabilitatea acestui principiu și în domeniul poliomieltic. Rezultatele prezentate de diferiți autori ce au experimentat vaccinurile pe 85 milioane indivizi, în majoritate copii sub 15 ani, preparate cu diferite tulpini modificate obținute fie de Sabin, de Koprowski sau de Cox și Cabasso au fost net superioare celor obținute cu vaccinurile formulate de tip Salk.

De cel mai mare interes s-a bucurat în acest sens, lucrarea sintetică a prof. Jdanov, Ciurmakov și Smorodintev, ce au comunicat rezultatele celei mai largi vaccinări (peste 70 milioane) efectuate în U.R.S.S., unde s-a aplicat un vaccin preparat cu tulpinile lui A.B. Sabin, sub forma de dragule dule.

De reținut că cercetătorii sovietici au produs în primele 3 luni ale anului 1960 peste 100 milioane doze de vaccin viu, și că în 1960 întreaga populație a U.R.S.S. — alți cuprinsă între 0 luni și 20 de ani — va fi astfel vaccinată. De precizat că nu s-au semnalat accidente și nici măcar inconveniente, chiar atunci când vaccinul a fost administrat în plin focar epidemic, unde eficacitatea sa s-a dovedit de asemenea foarte mare (experiența din Tashkent, 1959).

În continuare, A. Horvitz a expus bunele rezultate obținute cu vaccinul viu în Columbia, Nicaragua și Costa-Rica, W. Skovranek, rezultate similare în experiența cehoslovacă, Lebrun cele din Congo, prof. Przemyski rezultatele bune obținute în urma imunizărilor masive efectuate în R.P. Polonă cu tulpinile lui Koprowski etc.

Foarte interesante au fost în același sens comunicările susținute de Hilary Koprowski în care a expus rezultatele obținute cu tulpinile sale, ca și cele ale lui H. Cox privind vaccinul viu realizat cu tulpinile modificate în laboratoarele Lederle.

În cadrul aceluiași ședințe, alți cercetători s-au ocupat de factorul *virat*, în eficiența vaccinării cu virusuri vii (G. Contreras, H. Koprowski, H. Gelfand), semnalând rezultate interesante, care arată că o bună imunizare se obține începând numai după 30 de zile de la naștere, dat fiindcă în prima lună de viață se pot constata eșecuri în imunizare. Nu s-a găsit încă o explicație valabilă a acestui fenomen.

De mare interes s-au bucurat și lucrările ce s-au ocupat de schema de imunizare. S-au prezentat rezultatele imunizărilor cu vaccinuri vii mono- sau trivalente (Voroshilova, Horstman, Cox, Koprowski etc.), susținându-se fie folosirea trivaccinului, fie a vaccinării în reperi cu vaccinuri monotip și a rapelului cu trivaccin la 2 — 8 luni. De reținut că o singură doză de trivaccin produce la majoritatea trinegativilor (88%) apariția de anticorpi în titruri considerabile, comparabile cu cele obținute cu fiecare tip în parte. Precizăm că în lucrările lui Cox, din 62 indivizi ce rămăseseră trinegativi după 3 doze de vaccin Salk, unul singur nu a reacționat la o unică doză de trivaccin viu.

Cu un real interes a fost urmărită comunicarea dr.-ului Payne, reprezentantului O.M.S.-ului, care a prezentat o schiță sintetică a rezultatelor obținute cu vaccinurile cu virusuri vii (Sabin, Koprowski, Lederle), subliniind, odată cu valoarea deosebită a metodei, avantajele și dezavantajele fiecărei tulpini întrebuințate și necesitatea ca în prepararea unui vaccin „ideal” să se folosească tulpinile cele mai bune, indiferent de proveniență. Din datele prezentate, dr. Payne a arătat că se depășă însă chiar valoarea deosebită a tulpinilor de tip I și II ale lui Sabin, iar pentru tipul III, cea mai indicată ar apărea cea obținută în laboratoarele Lederle, cu toate că ea prezintă un grad de neurovirulență ceva mai mare ca tulpina III a lui Sabin.

Rezultatele categorice obținute de autorii sovietici stă însă mai mult decât suficient pentru a justifica generalizarea vaccinului viu cu tulpinile lui Sabin, așa cum este el preparat de Institutul de poliomieltită din Moscova.

În continuarea lucrărilor s-au adus date interesante privind răspunderea virusurilor din vaccin la nevaccinați (imunitate de contact) și au fost discutate caracterile de stabilitate genetică a acestor tulpini (J. Melnick, V. Soloviev). Deși rezultatele prezentate de Melnick arată lipsa unei stabilități genetice definitive a virusurilor modificate, mai ales după trecerea pe om, punând în acest fel problema unei oarecare posibilități de creștere a patogenității na pentru vaccinați ci pentru contact, considerăm că problema nu are decât o importanță de speculație teoretică, căci pe de o parte în natură circula numeroase tulpini sălbatice, mult mai neurovirulente, iar pe de altă parte retransformarea ipotetică a regresivității unor tulpini ar înfrunța, într-un moment când imunizarea antipoliomieltică prin vaccini vii — așa cum este de dorit — va fi generală, o populație total refractară.

Faptul că în alte virușe, în care se folosesc vaccinuri cu virusuri vii modificate (variola, febră galbenă, tursură) instabilitatea genetică, tot atât de posibilă ca și în cazul virusului poliomieltic, nu a dus niciodată pe cale regresivă la tulpini patogene, și astfel nu a produs niciodată boala contra căreia aceste vaccinuri au imunizat, ne permite să considerăm importantă lucrarea a prof. Melnick ca având numai o valoare teoretică.

Nume cunoscute în virologie ca Thoma Francis, Stuart Harris, Glumakov, Smorodintev, Sven Gard, Archeti etc. au expus în continuare experiența lor, din care se degajă în primul rând inocuitatea, superioritatea și perspectivele vaccinului viu.

La această conferință, delegația română (acad. Șt. S. Nicolau și N. Căja) au dus două comunicări privind *Anticorpii neutralizanți antipoliomielitici de tip Ia vaccinali și nevaccinali* și *Testul peritoneal de neutralizare al virusului poliomieltic*, metodă nouă, cu aplicații interesante în cercetările de imunologie în această viroză.

Cea de-a 5-a Conferință internațională de poliomieltă s-a încheiat, spre deosebire de alte manifestări similare în care s-au dezbătut probleme chiar mai puțin importante, cu un rezumat și nu cu concluzii.

Dr. Horsfall Jr., care a avut sarcina de a încheia conferința, rezumând lucrările prezentate, a subliniat cu multă măiestrie importanța lor, ocupându-se în special de problema vaccinarilor, făcând un apel la specialiști de a găsi și alege cele mai judicioase metode de combatere și eradicare a poliomielticilor.

În concluzie, această importantă manifestare a permis scoaterea în evidență a superiorității vaccinurilor cu virusuri vii modificate, așa cum au fost aplicate în masă de școala sovietică, și a subliniat necesitatea generalizării metodei ca punct de plecare pentru eradicarea poliomielticilor.

JUBILEUL A 50 DE ANI AL INSTITUTULUI DE VIROZE ANIMALE „FRIEDERICH LOEFFLER” DE PE INSULA RIEMS (REPUBLICA DEMOCRATĂ GERMANĂ)

DE

V. TOMESCU

În zilele de 8-10 octombrie 1960 a avut loc aniversarea a 50 de ani de la înființarea Institutului „Friederich Loeffler” de pe insula Riems, din Republica Democrată Germană.

Cu acest prilej s-a ținut și un simpozion internațional de inframicrobiologie privind în special problemele de febră aftoasă și pestă porcine; simpozionul s-a desfășurat în zilele de 8 și 9 octombrie 1960.

Au participat peste 50 de delegații străine din 14 țări europene, printre care acad. Mironov, directorul Institutului Gamaleia din Moscova și acad. Lihačev, directorul Institutului de controlul produselor biologice de uz veterinar din Moscova, acad. Brauner din R. S. Cehoslovacie, acad. Ivanov din R. P. Bulgaria, prof. Brill și prof. Strijak (R. P. Polonia), prof. dr. Rubarth (Suedia), prof. dr. Lucam (Franța), prof. R. Willems (Belgia), prof. dr. Michelsen (Danemarca), prof. dr. Kohr, prof. dr. Wageser și prof. dr. Trautwein (R. F. Germania), dr. G. Mossgruber (Elveția) etc.

Din partea Republicii Populare Romne, a participat o delegație compusă din acad. prof. Șt. S. Nicolau, Vasile Tomescu și Emanoil Creangă.

S-au ținut peste 30 de referate, dintre care trei au fost prezentate de delegația română. Tov. acad. Ștefan S. Nicolau a vorbit despre noile vaccinuri antivirolice inițiate de Institutul de inframicrobiologie din București, vaccinurile metalizate, iar V. Tomescu despre rezultatele obținute în țara noastră în profilaxia specifică a febrei aftoase și despre virusul pestos porcine lapinizat.

Delegația noastră și în special tov. acad. Ștefan S. Nicolau a obținut mari succese, atât prin expunerea făcută, cât și prin repetatele intervenții în discuții.

Școala de inframicrobiologie română, condusă de acad. Șt. S. Nicolau, s-a impus prin concepțiile sale asupra variabilității dirijate a virusurilor și prin teza că numai vaccinurile vii (chiar în cazul inactivării) pot conferi imunitate în bolile virotice. Virusurile omorite nu pot da imunitate.

Din referatele prezentate și discuțiile purtate de către oamenii de știință din diverse țări, au reieșit următoarele date mai importante:

- 1) Febra aftoasă nu poate fi combătută numai prin măsuri sanitare veterinare, ci sînt necesare imunizări cu un vaccin eficient.
- 2) Din observațiile de pînă acum, cele mai bune rezultate se obțin cu vaccinurile preparate cu virusul natural (afte recoltate de la vitele inoculate experimental în limbi).
- 3) Vaccinurile anti-aftoase trebuie controlate nu numai cu tulpina sau tulpinile cu care au fost preparate, ci și cu tulpina sau tulpinile izolate recent din epizootia ce urmează a fi combătută.
- 4) Virusul pestos porcine lapinizat nu poate fi folosit cu succes decît inoculat simultan cu serul antipestos porcine și numai pentru combaterea pestei porcine în focare.

Acad. prof. dr. Rohrer, directorul Institutului Fr. Loeffler și colaboratorii săi au creat o atmosferă deosebit de plăcută pentru schimbul de experiență între cercetătorii din diverse țări reprezentate.

În ziua de 10 octombrie 1960, a avut loc sărbătorirea jubileului de 50 de ani a Institutului Fr. Loeffler, la care au participat pe lîngă colaboratorii și foștii colaboratori ai Institutului, precum și delegații străine, numeroși reprezentanți ai conducerii de Stat și de Partid ai R. D. Germane, președintele Academiei de științe agricole din Berlin, Rectorul Universității din Greifswald și alții.

Au fost scoase în evidență meritele acestui institut, care, fiind înființat la 10 octombrie 1910 de către Fr. Loeffler, descoperitorul virusului febrei aftoase, a ajuns cu timpul vestit în toată lumea, prin cercetările făcute asupra tipurilor și variantelor acestui virus, prin prepararea primului vaccin eficient în contra febrei aftoase (Waldmann și Köbe, 1937) și prin numeroase alte rezultate, care au devenit un bun al științei universale.

După aceasta, toți invitații au vizitat institutul care este impresionant prin instalațiile și aparatură pe care o posedă, dintr-un cercetătorilor săi posibilitatea să abordeze interesante probleme ca purificarea virusurilor, cultivarea pe culturi de țesuturi etc.

Institutul este așezat pe pitoreasca insulă Riems din Marea Baltică.

Conducerea Institutului a organizat în mod admirabil sărbătorirea jubileului de 50 de ani și simpozionul ținut cu acest prilej.

RECENZII

GH. MARINESCU, *Linfocitoza infecțioasă acută și mononucleoza infecțioasă*, Ed. medicală, București, 1960.

Cartea apărută în Editura medicală, în 1960, îmbogățește literatura de specialitate cu date privind două boli mai puțin cunoscute la noi.

Prezentarea celor două boli, capitole din patologia infecțioasă, a fost făcută de autor având în vedere tropismul agenților patogeni ai acestor afecțiuni, foarte probabil virusuri cu totuși deosebite, pentru sistemul reticuloendotelial și sistemul limfatic din întregul organism. Acest lucru este arătat într-o scurtă parte introductivă, după care se trece la tratarea pe larg a fiecăreia dintre cele două afecțiuni.

Fiecare capitol are extinderea didactico-științifică corespunzătoare, insistându-se mai mult, la limfocitoza infecțioasă acută, asupra etio-patogenei în curs de lămurire și asupra modificărilor hematologice care au un rol capital în stabilirea diagnosticului. Capitolul despre mononucleoza infecțioasă insistă asupra multiplelor forme clinice și a posibilității diagnosticului precoce.

Lucrarea este însoțită de o bogată iconografie și o documentată bibliografie (2000 de indicații) cuprinzând, alături de partea originală a autorului, contribuția adusă de cercetători români, precum și lucrările de specialitate din ultimii 10-15 ani.

Cartea lui Gh. Marinescu constituie o noutate didactică și științifică, prezentând în același timp și un interes practic nu numai pentru hematologi și înfrimicologi, dar și pentru medici pediatri, internști, specialiști în boli infecțioase, epidemiologi, oftalmologi, oto-rino-laringologi, chirurgi, obstetricieni etc., datorită problemelor de diagnostic diferențial pe care le ridică cele două afecțiuni, cât și creșterii numerice a cazurilor respective, care necesită un diagnostic precoce și o profilaxie adecvată.

Iosif Samuel

J. N. BEASLEY, D. E. DAVIS, L. C. GUMBLES, *Preliminary studies on the histopathology of experimental orfithosis in turkeys* (Studii histologice preliminare în cazuri de orfithoză experimentală la curcani), Amer. J. Vet. Res., 1959, 20, 74, 341.

Lucrarea de față studiază patogenia și histopatologia infecției ornitozice la curcani. Leziunile observate constau în pneumonie epiteloidă, trahetită, hepatită, miocardită, splenită și orfith, inflamație fibrinoasă sau fibrino-purulentă a sacului de aer și a membranelor seroase.

Modificările din parenchimul organelor sînt de tip proliferativ și necrotic, ultimele producându-se în special la tineret. În exsudatele inflamatorii se întîlnesc frecvente macrofage mononucleare. Hemosideroza splinei și a ficatului sînt o dovadă a graverelor modificări sanguine.

Corpusculii elementari de aproximativ 0,1-1 μ au fost observați în macrofagele din exsudat, în celulele S.R.E. și splină, în celulele Kupfer din ficat și în epiteliul germinal al tubilor seminiferi.

Gh. Șorodoc

A. H. HAUNDY, W. D. POUNDEN, *Characteristics of a virus associated with lamb pneumonia* (Caracteristicile unui virus asociat pneumoniei mielilor), Amer. J. Vet. Res., 1959, 20, 74, 84.

În lucrare sînt prezentate rezultatele încercărilor de izolare și identificare a unui agent inframicrobian de la cazuri de pneumonie a mielilor.

Autorii au lucrat cu cultură tisulară de rinichi de miel și au continuat prin încercări de transmitere la șoareci, ouă embrionate, hamsteri, cobai, iepuri, pui de rață și miel.

După descrierea metodei și a materialului folosit, sînt date rezultatele acestor încercări. În cultura tisulară s-a izolat un agent inframicrobian a cărui prezență și multiplicare a fost probată prin apariția incluziunilor intracelulare. Cu materialul de cultură s-au infectat — prin instilații intranasale — șoareci, care au murit după 12—18 zile de la inoculare, prezentînd leziuni de pneumonie generalizată, cu prezență de corpusculi colorați în roșu pe frotiurile făcute din pulmon și colorate prin metoda Macchiavello. Prin pasaje ulterioare pe șoareci, agentul și-a mărit patogenitatea pentru această specie. După inoculare intracraniană, o parte din șoareci dezvoltă encefalită, unșorii morali.

Cobaii, deși prezintă ascunsine termică, nu fac pneumonie. Iar corpusculii elementari lipsesc în frotiurile făcute din pulmon după sacrificare.

Iepurii nu prezintă devieri de la normal după inoculare.

Inocularea intravitrală a oulilor de 7—9 zile produce moartea acestora la 3—9 zile după inoculare, într-o proporție de 100%. Embriunii sînt hemoragici, vitelul difuz. Frotiurile din sacul vitelin al oulilor moarte prezintă corpusculi elementari după colorația cu Macchiavello.

Fixarea de complement directă a dat un titru de 1:64 pentru psittacoză. Încercările de stabilire a mărimii agentului izolat prin filtrare au dat valori între 250 și 400 mμ.

Coroborînd aceste date, autorii clasează agentul izolat în grupul ornitoză-psittacoză.

Gh. Șorodoc

L. A. PAGE, R. A. BAUKOWSKY, *Investigations of a recent ornithosis epornitis in California turkeys* (Cercetări asupra unei epizootii recente de ornitoză la curcani din California), Amer. J. Vet. Res., 1959, 20, 79, 941.

Încercările de izolare a unui agent ornitozic de la 262 de embrioni în diferite stadii de dezvoltare și de la 13 pui de o zi, eclozionați din ouăle recoltate în timpul epizootiei de la păsările ce s-au prezentat anticiopii fixatori de complement, au dat rezultate negative.

Se emite ipoteza infectării păsărilor de la vrăbii.

Anticiopii ar putea trece transovarian.

Gh. Șorodoc

A. H. HAUNDY, W. D. POUNDEN, *Experimental production of pneumonia in lambs* (Infecția pneumonică experimentală a mielilor), Amer. J. Vet. Res., 1959, 20, 74, 78.

De la cazuri de pneumonie a mielilor s-au izolat germeni PPLO, *Pasteurella* și un inframicrob pe care autorii l-au clasificat în grupa psittacoză-ornitoză.

Inocularea individuală a acestor agenți nu a reprodus boala la animalele sensibile. Încercările de imobilizare a miștor numai prin șpruzări nu au dat nici ele rezultate pozitive.

Nu mai în cazul că atături de agenți izolați acționează și factori favorizanți (biologici sau fizici), pneumona a putut fi reprodusă într-o proporție de 100%.

Gh. Șorodoc

J. L. PALOTAY, N. R. CHRISTENSEN, *Bovine respiratory infections. I. Psittacosis-lymphogranulosa generum group of viruses as etiological agents* (Infecții respiratorii bovine. I. Virusuri din grupa psittacoză-limfogranulomatoză venerică ca agenți etiologici), J. Amer. Vet. Med. Ass., 1959, 134, 222.

Afecțiunile respiratorii ale bovinelor se pot datora între altele, fie bacteriilor din genul *Pasteurella*, fie PPLO, fie virusurilor din grupul ornitoză-psittacoză.

Autorii au izolat 3 tulpini de virus din grupul ornitoză-psittacoză, de la viței.

Administrarea acestor 2 agenți la animale care au primit sau nu cortizon a provocat o creștere a temperaturii, apariția de semne clinice pulmonare și într-un caz moartea. Imunizarea vițelor împotriva virusului este posibilă.

Vaccinuri preparate din produse recoltate de la ouăle embrionate, inoculate cu virusuri din grupul ornitoză-psittacoză singure sau asociate cu *Pasteurella haemolytica* sau *P. multocida*, au conferit protecție vițelor nou-născuți.

Gh. Șorodoc

J. M. FOLIGUET, *Agglutinines naturelles et agglutinines postvaccinales antirickettsiales chez l'homme* (Aglutininele naturale și aglutininele postvaccinale antirickettsiene la om), Revue d'immunologie et de Thérapie antimicrobienne, 1960, 24, 3, 367.

Folosind antigene rickettsiene specifice de *R. prowazeki* și *R. mooseri*, autorul face un studiu important asupra prezenței aglutinelor naturale și a celor postvaccinale. Cercetările au fost făcute pe seruri recoltate de la tineri soldați nevaccinați antirickettsian și fără antecedente de afecțiuni rickettsiene, comparativ cu seruri provenite de la soldați vaccinați antirickettsian cu vaccinul Durand-Giroud. Reacția folosită a fost aceea de microaglutinare pe lamă după tehnica lui Giroud. Antigenele folosite au fost suspendate 1/200 pulmon de șoarece infectat experimental cu *R. prowazeki* și *R. mooseri*, formolate 2%.

Studiul a 100 seruri recoltate de la soldați nevaccinați antirickettsian și care nu au avut antecedente rickettsiene, a pus în evidență existența anticorpiilor naturali aglutinanți față de *R. prowazeki* și *R. mooseri* în proporție de 44%. Titrul maxim constatat a fost de 1/80 pentru aglutininele epidemice și de 1/40 pentru cele murine. Originea acestor anticorpi este greu de explicat.

După vaccinarea antirickettsiană, toate serurile prezentau aglutinine pentru antigenice epidemice și murine.

Aglutininele sînt normale au o contribuție foarte importantă la formarea aglutinelor vaccinale. În special murine, a căror producere evoluează într-un salt semnificativ. Titrul maxim s-a înregistrat la 15 zile după vaccinare, fiind de 1/1280. Atît pentru *R. prowazeki* cît și pentru *R. mooseri*. Titrurile cele mai frecvent întîlnite au fost de 1/160 pentru antigenul epidemic și de 1/320 pentru antigenul murin. După 6 luni — 1 an de la vaccinare, titrurile de 1/320 pentru antigenul epidemic și murin au fost găsite frecvent, astfel că titrurile prezumtive indicate de Giroud nu sînt utilizabile, huse izolat, ca martori ai prezenței aglutinelor unei infecții rickettsiene evolutive.

După un an, cea mai mare parte din seruri înregistrează o scădere importantă a anticorpiilor aglutinanți, aglutininele murine dispărînd mult mai repede decît aglutininele epidemice.

Revaccinarea, oricare ar fi intervalul față de vaccinare, provoacă reapariția aglutinelor rickettsiene, huse la un titru mai puțin ridicat decît cel înregistrat după prima vaccinare. Acest titru atinge 1/320 pentru antigenul epidemic și 1/160 pentru antigenul murin, menținîndu-se foarte mult timp.

Autorul subliniază importanța, care trebuie să se acorde acestor aglutinine postvaccinale în interpretarea diagnostică a unei rickettsiace majore (tifos istoric sau murin).

C. Surdan

J. STRAUSS, J. RASTETTER, M. VRATNA, V. MIBESOVA, *Ornitosa na opchodnim slovensku izolace a identifikace kmenu ornitosa z tidi a kachen* (Ornitosa în Slovacia de est. Izolarea și identificarea tulpinilor de ornitoză de la om și rațe), Čsl. epid. mikrob. imunol., 1960, 9, 3, 163.

În timpul unei epidemii și epizootii de ornitoză, în vara anului 1958, s-au izolat 15 tulpini de ornitoză de la rațe de 3 săptămâni. Ulterior s-a mai izolat o tulpină din sputa unui crescător, în a 5-a zi de boală.

Una din tulpinile izolate de la rațe (SK 9) și cea de origine umană (Pa) au fost studiate îndesprapoe.

Tulpinile izolate sînt identice celor izolate cu cîțva ani înainte în Boemia. Nu au putut fi adaptate în culturi de țesuturi. Antigenul de grup ornitoză-psittacoză-limfogranulomatoză a fost pus în evidență prin reacții încrucișate de fixare a complementului, ca și prin testul de absorbție a complementului după Bodan.

Tulpina umană a fost neutralizată de serul imun de porumbel, preparat cu o tulpină izolată de la porumbel.

D. Sărățeanu

FL. CONSTABLE, *Psittacosis elementary bodies* (Corpusculi elementari ai psittacozei), Nature, Lond., 1959, 184, 7, 473.

Authorul a cercetat ciclul de dezvoltare a tulpinii MOH 154 (psittacoza) pe secțiuni ultrafine la microscopul electronic (membrana corialantidiana).

S-au observat 2 forme, ambele fiind prezente în vezicula intracelulară matură, cît și liber în spațiul intercelular.

Corpusculii elementari acționează ai dimensiuni variate: 0,25–0,3 μ cel mic și 0,4–0,5 μ cel mari. În ultimii există un centru mai dens, iar în primii un material difuz granular, de densitate optic scăzută, conținut în interiorul unei membrane.

Possibilitatea ca formele mari să fie dezvoltate din cele mici nu este probabilă, deoarece ambele feluri de particule sînt eliberate în număr egal la ruperea celulei gazdă.

Același lucru a fost descris pentru virusul pneumoniei felinelor.

D. Sărățeanu

F. B. GORDON, H. K. MAMAY, R. W. TRIMMER, *Studies with drug resistant strains of psittacosis virus. II. Perturbation of strains with dual drug resistance from mixed culture of singly resistant strains* (Studii cu tulpini de virus psittacozic, rezistente la antibiotice. II. Obținerea de tulpini rezistente la acțiunea a două antibiotice din culturi mixte de tulpini rezistente la cîte un singur antibiotic), Virology, 1960, 11, 486.

Authorii au cercetat posibilitatea obținerii de recombinanți a diferitelor caractere de rezistență față de antibiotice.

S-a încercat să se stabilească dacă în cursul unei infecții mixte cu tulpini avînd caractere reciproce, adăugarea antibioticelor corespunzătoare va împiedica creșterea particulelor rezistente față de unul din antibiotice sau se vor multiplica particule virale rezistente față de ambele antibiotice folosite.

Authorii utilizează în acest scop o tulpină sulfonamido-rezistentă (SAR) și una clortetraciclino-rezistentă (CTCR), reușind să izoleze apoi în mod constant o tulpină sulfonamido-clortetraciclino-rezistentă (SACTCR).

Duila rezistență obținută era stabilă, dovădindu-se acest fapt în urma pasajelor efectuate în ouile în care nu se adăugau antibiotice sau în care se adăugă doar unul din antibiotice.

D. Sărățeanu

F. B. GORDON, H. H. BLOOM, K. H. MAMAY, *Studies with drug resistant strains of psittacosis virus. I. Comparison of four strains used in mixed cultures* (Studii cu tulpini de virus psittacozic rezistente la antibiotice. I. Compararea a patru tulpini folosite în culturi mixte), Virology, 1960, 11, 474.

Authorii lucrează cu trei tulpini de psittacoză, rezistente la antibiotice (SAR, SAPR, CTCR) și una sensibilă (S BC). Toate tulpinile rezistente au derivat din tulpina clasică S BC, fiind izolate după pasaje repetate pe ou, în prezența de doze fixe sau crescînd de antibiotice.

Tulpina SAR este rezistentă la sulfonamidă, cea SAPR este rezistentă la acțiunea sulfonamidelor și penicilinei, iar tulpina CTCR este rezistentă la acțiunea clortetraciclinei.

S-au putut obține tulpini cu caractere reciproce față de antibiotice. Astfel, tulpina CTCR este sensibilă la sulfadiazină, dar rezistentă la acțiunea clortetraciclinei, în timp ce tulpinile SAR și SAPR se comportă invers. Aceste caractere sînt stabile, ușor de demonstrat și pot fi utilizate pentru cercetările privind genetica acestor microorganisme.

În lucrare sînt analizate proprietățile tulpinilor folosite, arătîndu-se că fiecare rezistență se manifestă într-un mod special.

Susceptibilitatea marcată față de diferitele antibiotice a permis stabilirea dozelor ce pot permite creșterea tulpinilor rezistente și inhibarea celor sensibile.

D. Sărățeanu

V. SERY, P. V. NONG, D. T. C. NHUNG, *K olase pritonnoi viru se skupiny psittacosis-lymfogranulomatoze v Vietnamu* (Asupra problemei prezentei virusurilor din grupul psittacoză-limfogranulomatoză venerică în Vietnam), Čsl. epid. mikrob. imunol., 1960, 11, 1, 23.

În perioada iulie 1958 – aprilie 1959, authorii studiază prezența infecției ornitozice cu ajutorul reacției de fixare a complementului la 338 de persoane din Haiphong și împrejurimi.

Din aceste persoane, 12 (3,5%) prezentau un titru de 1/16 și mai mare.

La 40% din bolnavii cu infiltrații pulmonare s-au găsit titruri cuprinse între 1/16 și 1/128. La 125 de femei cu diferite afecțiuni ginecologice, s-au înțîlnit în 17,6% din cazuri titruri semnificative. Asemenea procentaje s-au găsit și în Cehoslovacia.

Căutînd rezervorul de virus ornitozic, authorii au găsit titruri înalte de anticorpi la 9 din 22 porumbeli, la 4 din 27 rațe și la 2 din 33 de găini examinate.

În timpul cercetărilor epidemiologice din fermele de rațe, authorii au găsit titruri semnificative de anticorpi la crescători.

Titruri mari de anticorpi s-au găsit și la turturelele *Streptopitta sinensis tigrina*, la papagali *Psittacula alexandri fasciata*, la vrăbiile *Passer rutilans interseus* și la maimuțele *Macaca mulatta* și *Macaca arctoides*.

În baza rezultatelor obținute, authorii susțin prezența infecției ornitozice în Vietnamul de Nord.

D. Sărățeanu

И. В. ЧЕРВОНСКИЙ *Выделение комплементосенсибилизующих антител у некоторых видов птиц и млекопитающих в реакции сенсибилизации комплементом с антигенами вируса орнитозы* (Punerea în evidență a anticorpilor fixatori de complement la unele specii de păsări și mamifere cu ajutorul reacției de fixare a complementului și antigen ornitozic), Бонп. журн. биол., 1960, 1, 80.

Authorul a lucrat pe 104 probe de sîr de la porumbel și păsări domestice, 67 probe de sîr de la păsări sălbatice și de la personalul unui combinat de preparate de carne, seruri de la coruțe mari și mici (102-probe) și de la 5 maimuțe infectate experimental.

Din cele 104 probe preluate de la porumbel, 50 au fost pozitive.

Serurile cornute mari au dat un procent de 17,4 reacții pozitive, cornute mici și păsările sălbatice au dat rezultate negative.
La maimuțele infectate cu aerosol, anticorpii au apărut la 2-4 zile, în timp ce la maimuțele inoculate pe cale intratracheală au apărut în a 8-a zi.
Concentrația anticorpilor devine constantă la 12-13 zile de la inoculare.

D. Sărdăneanu

P. BOULANGER, G. L. BANNISTER, *Abortion produced experimentally in cattle with an agent of the PLV group of viruses* (Avort produs experimental la vite cu un agent din grupul virusurilor pituitază-limfocitotropă), *Canad. J. comp. Med.*, 1959, **23**, 4, 259.

Inocularea intramamă la o vacă gravidă a unui agent din grupul Psit. LV a dus la producerea unei mastite și avort la 76 zile de la inoculare.
În alte cazuri, infecția n-a interesat uterul.
Treia animale de control, în contact cu cele infectate experimental, au rămas sănătoase, fapt ce indică că infecția nu se transmite prin contact.

D. Sărdăneanu

C. GALE, B. S. POMEROY, V. L. SANGER, *Characterization in mice of a turkey ornithosis virus of low virulence* (Caracterizare pe șoareci a unei tulpini ornitoze cu virulență scăzută, izolată de la curcani), *J. infect. Dis.*, 1959, **104**, 3, 295.

O tulpină de ornitoză curcan cu virulență scăzută a fost caracterizată pe șoareci.
Șoarecii inoculați intraperitoneal dezvoltă o maladie trenantă, cu mortalitate scăzută. Ei prezintă splina și ficatul mărite de volum, ascită și un depozit celular pe viscere.
Inocularea intracerebrală era urmată de moarte, fiind în funcție de diluția virusului.
Inocularea intranasală dădea o mortalitate de 60-90%. Toxicitatea în urma inoculării intravenoase era scăzută.
Microscopic s-au găsit mari infiltrații celulare.

D. Sărdăneanu

TH. G. YERASIMIDES, *Isolation of a new strain of feline pneumonitis virus from a domestic cat* (Izolarea unei noi tulpini de virus al pneumoniei feline de la o pisică domestică), *J. infect. Dis.*, 1960, **106**, 3, 290.

Autorul a izolat din exsudatul unei conjunctivite acute catarale de la o pisică un agent virotic înrudit morfologic, din punct de vedere antigenic și al dezvoltării, cu virusurile din grupul pituitază-limfocitotropă. S-a dovedit că virusul e capabil să reproducă boala la pisici, determinând dezvoltarea anticorpilor neutralizanți specifici.
Agentul, denumit tulpina III-18, nu a putut fi diferențiat de virusul pneumoniei feline (Baker) pe baza reacției de fixare a complementului, a formării de hemaglutinae, a ciclului de dezvoltare, a aspectului morfologic, a caracteristicilor de creștere pe oul embrionar și soarece, a sensibilității la antibiotice și a altor caracteristici generale. Totuși, s-a putut face o distincție serologică: serurile anti față de tulpina III-18, pe lângă reacții omologe, dau reacții de neutralizare încrucișată cu virusul Baker, în timp ce serurile anti-Baker nu dau neutralizarea tulpinii III-18.

Acest agent este prezentat ca o nouă tulpină de virus a pneumoniei feline.

B. Fuhrer-Anagnoste

Lucrări apărute în editura Academiei R.P.R.

- ȘT. S. NICOLAU, *Cancer și virusuri. Cîteva considerații privitoare la ipoteza virotică a cancerului*, 82 p., 4,20 lei.
ȘT. S. NICOLAU, *Elemente de inframicrobiologie generală*, 775 p., 42,85 lei.
ȘT. S. NICOLAU, *Hepatitele inframicrobiene. Aportul adus de către cercetătorii inframicrobiologi din R.P.R. la studiul hepatitelor epidemice virotice*, 75 p., 3,80 lei.
N. CAJAL, *Diagnosticul de laborator al inframicrobiologiei umane*, 585 p., 37 lei.
ADELINA DEREVICI, *Gripa. Aspecte din problemă*, 473 p., 33 lei.
N.GH. LUPU, C. VELICAN, C. RĂDOVEANU și M. GOCIU, *Sclerozele pulmonare*, 374 p., 152 p., 4,50 lei.
S. IAGNOV și A. PAPP, *Sindromul dischinetice bilare*, 304 p., 17,50 lei.
S. IAGNOV și V.V. MAXIMILIAN, *Gastritele*, 336 p., 29,50 lei.
L. KLEINERMAN și C. VELICAN, *Mica circulație*, 534 p., 40,20 lei.
N. GH. LUPU și C. VELICAN, *Rolul sistemului nervos în patologia pneumoconiozelor*, 152 p., 4,50 lei.
N. HORTOLOMEI, VOINEA MARINESCU, D. SETLACEC și G. LITARCZEK în colaborare cu P. SIRBU, V. VOICULESCU și ELENA MALITCHI, *Anestezia. Probleme teoretice și practice*, 800 p., 25 lei.
AL. RADULESCU și colab., *Artropatiile*, 174 p., 24,30 lei.
C.I. PARHON, A. BABEȘ și I. PETREA, *Endocrinologia glandelor salivare*, 320 p., 26 lei.
ȘT.-M. MILCU (sub redacția), *Guașa endemică. Distrofia endemică tiro-pat* (Cercetări monografice, clinice și experimentale). Serie în curs; apărute: vol. I, 680 p., 14 lei; vol. II, 399 p., 15 lei.
AL. ESCHENASY și colab., *Hematopoeza normală și patologică*, 615 p., 37,70 lei.
M. NASTA, AL. ESCHENASY și P. NICOLESCU, *Morfopatologia tuberculoză*, 728 p., 25 lei.
E. C. CRĂCIUN și colab., *Morfopatologia aparatului cardio-vascular*, 669 p., 49,90 lei.
EDUARD CRIGHEL, *Cercetări asupra reactivității corticale*, 184 p., 9,05 lei.
N. MARCOVICI, *Chisturile cerebrale*, 208 p., 11,10 lei.
I. POILICI, *Reactivitatea vasculară în bolile sistemului nervos central*, 206 p., 13,80 lei.
A. GRINTESCU și C. IACOB, *Boli transmise de la animale la om*, 491 p., 42,70 lei.
JEAN NICOLESCU, *Travarii sclerotice*, 619 p., 12 lei.
A. KREINDLER și M. STERIADE, *Cerebrul. Studii de fiziologie experimentală și clinică*, 268 p., 17,10 lei.
O. SAGER, *Discefalul*, 292 p., 19,40 lei.
... Probleme de morfopatologie, 1, 360 p., 18,70 lei.
M. LUPȘA, M. MARINOV, GH. DINU-CRÎNGURI și colab., *Perspectivă noi în combaterea sistematică în marea tuberculoză*, 140 p., 8,15 lei.
... Culegere de studii și monografii de neurologie, vol. II, 342 p., 20,90 lei.
V. BABEȘ, *Opere alese*, vol. III, 280 p., 17,40 lei.
D. DANIELOPOLU, *Opere alese*, 497 p., 29,80 lei.
A. KREINDLER și colab., *Epilepsia infantilă*, 241 p., 17,70 lei.
O.T. ILIESCU și colab., *Chirurgia arborelui bronhic*, 304 p., 19,70 lei.
L. GEORGESCU și M. DIMITRIU, *Morfopatologia aparatului renal*, 478 p., 34,10 lei.
SCHWARTZ ARPAD, *Az înaltul*, 22 p., 10,50 lei.

studii și cercetări de

ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMINE
INSTITUTUL DE INFRAMICROBIOLOGIE

STUDII SI CERCETARI
DE
inframicrobiologie

4

ANUL XI
1960

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMINE

COMITETUL DE REDACȚIE

ACADEMICIAN ȘT. S. NICOLAU, *redactor responsabil*; N. CAJAL, *redactor responsabil-adjunct*; I. NICOLAU, membru corespondent al Academiei R.P.R.; I. ARDELEANU, membru corespondent al Academiei R.P.R.; STATE DRĂGANESCU; V. TOMESCU; D. SĂRĂTEANU; ELISABETA NASTAC, secretar științific de redacție.

STUDII ȘI CERCETĂRI DE INFRAMICROBIOLOGIE

APARE DE 4 ORI PE AN

Redacția: BUCUREȘTI, str. Dumbrava Roșie nr. 23

Telefon: 11.47.22; 11.47.45

ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMÎNE
INSTITUTUL DE INFRAMICROBIOLOGIE

STUDII ȘI CERCETĂRI DE INFRAMICROBIOLOGIE

Tomul XI, nr. 4

1960

SUMAR

	Pag.
ȘT. S. NICOLAU, Vaccinuri metalizate (argint, cupru). Nouă metodă pentru prepararea de vaccinuri atenuate contra turbării, encefalitei de căpușă, herpesului, gripei și oriztozei	489
ȘT. S. NICOLAU, Acțiunea oncologică a unor virusuri	529
N. CAJAL, M. IANCONESCU, I. ADERGA, EL. OPRESCU, G. DANIELESCU și A. BIRCI, Cercetări comparative asupra incidenței anticorpilor antipoliomielitici la copii din R.P.R., vaccinați și nevaccinați	549
A. DEREVICI, Heterogenitatea unor variante de virus gripal testată prin tehnica diluțiilor limite infectante	555
A. DEREVICI, AL. PETRESCU și P. ATHANASIU, Vaccinări asociate anti-toxice, antimicrobiene și antivirolice (Cercetări experimentale)	563
G. BALMUȘ și E. NASTAC, Acțiunea unui produs chelator — calcitetracetatului disodic — asupra evoluției carcinomului T ₂ Guerin la șobolan	571
M. GRUIA, Y. COPELOVICI și V. ARMAȘU, Cercetări asupra incidenței anticorpilor hemaglutinoinhibanți față de unele tulpini de virus ECHO în câteva colectivități din București	579
V. PANCU, AL. PETRESCU și PIERRETTE ATHANASIU, Considerații asupra unei epidemii virotice respiratorii în primăvara anului 1958, din orașul și raionul Botoșani	583
AL. PETRESCU, PIERRETTE ATHANASIU, STELA CÎRNARU, V. PANCU și IOANA VILCU-BOJINĂ, Caracterile biologice ale unui germen inframicrobian izolat de la sugari cu sindrom respirator acut toxic	587
R. PORTOCALĂ, Date noi și interpretări în problema multiplicării virusurilor	597
REFERATE GENERALE	619
RECENZII	633
INDEX ALFABETIC	637

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÎNE

ACADÉMIE DE LA RÉPUBLIQUE POPULAIRE ROUMAINE
INSTITUT D'INFRAMICROBIOLOGIE

ÉTUDES ET RECHERCHES D'INFRAMICROBIOLOGIE

Tome XI, n° 4

1960

SOMMAIRE

	Page
ST. S. NICOLAU, Vaccins métallisés (argent, cuivre). Nouvelle méthode de préparation de vaccins atténués, contre la rage, l'encéphalite à tiques, l'herpès, la grippe et l'orithose	489
ST. S. NICOLAU, Action oncolytique de certains virus	529
N. CAJAL, M. IANCONESCU, I. ADERCA, EL. OPRESCU, G. DANIELESCU et A. BIRCA, Recherches comparatives sur l'incidence des anticorps antipoliomyélitiques chez des enfants de la R. P. Roumaine, vaccinés et non vaccinés	549
A. DEREVICI, Hétérogénéité de certaines variantes de virus grippal, testée suivant la technique des dilutions limites infectantes	555
A. DEREVICI, AL. PETRESCU et P. ATHANASIU, Vaccinations associées, antitoxiques, antibactériennes et antivirales (Recherches expérimentales)	563
G. BALMUȘ et E. NASTAC, Action d'un produit chélateur — calcitriol — sur l'évolution du carcinome T ₈ de Guérin chez le Rat	571
M. GRUIA, Y. COPELOVICI et V. ARMAȘU, Recherches sur l'incidence des anticorps inhibiteurs de l'hémo-agglutination à l'égard de certaines souches de virus ECHO, dans quelques collectivités de Bucarest	579
V. PANGU, AL. PETRESCU et PIERRETTE ATHANASIU, Considérations sur une épidémie virale respiratoire, survenue au printemps 1958, dans la ville et le district de Botoșani	583
AL. PETRESCU, PIERRETTE ATHANASIU, STELA CÎRNARU, V. PANGU et IOANA VILCU-BOJINGA, Caractères biologiques d'un germe inframicrobien, isolé chez des nourissons atteints d'un syndrome respiratoire toxique aigu	587
R. PORTOCALĂ, Données et interprétations nouvelles, sur la multiplication des virus	597
EXPOSÉS GÉNÉRAUX	619
COMPTES RENDUS	633
INDEX ALPHABÉTIQUE	637

ÉDITIONS DE L'ACADÉMIE DE LA RÉPUBLIQUE POPULAIRE ROUMAINE

АКАДЕМИЯ РУМЫНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ИНФРАМИКРОБИОЛОГИИ

ТРУДЫ И ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИНФРАМИКРОБИОЛОГИИ

Том XI, № 4

1960

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Ш. С. НИКОЛАУ, Металлизированные вакцины (серебро, медь). Новый метод приготовления металлизированных вакцин против бешенства, коровьего энцефалита, проказы, гриппа и орнитоза	489
Ш. С. НИКОЛАУ, Онколитическое действие некоторых вирусов	529
Н. КАКАЛ, М. ИАНКОНЕСКУ, И. АДЕРКА, Е. ОПРЕСКУ, Г. ДАНИЕЛЕСКУ и А. БИРКА, Сравнительные исследования о нахождении нейтрализующих полиомитов антител у вакцинированных и невакцинированных детей в РНР	549
А. ДЕРЕВИЧ, Гетерогенность различных вариантов гриппозного вируса, тестируемая по методике предельных инфицирующих разведений	555
А. ДЕРЕВИЧ, А. ПЕТРЕСКУ и П. АТАНАСИУ, Комбинированные анти-тонические, антибактериальные и антивирусные вакцинации (экспериментальные исследования)	563
Г. БАЛМУȘ и Е. НАСТАК, Влияние желатозного провакцино-бисарбонового-4-уксуснокислотного кальция — на развитие карциномы Т ₈ Герена у крыс	571
М. ГРУИ, И. КОПЕЛОВИЧ и В. АРМАȘU, К изучению частоты нахождения ингибирующих геммагглютинацию антител сравнительно с некоторыми штаммами вируса ЕСНО в нескольких коллективах города Бухареста	579
В. ПАНКУ, А. ПЕТРЕСКУ и ПЬЕРЕТТ АТАНАСИУ, Соображения в связи с вирусной эпидемией весной 1958 г. в Ботошанах и Ботошанском районе с поражением верхних дыхательных путей	583
А. ПЕТРЕСКУ, ПЬЕРЕТТ АТАНАСИУ, STELA CÎRNARU, В. ПАНКУ и ИОАНА ВЪЛКУ-БОЖИНКУ, Биологические признаки вирусного агента, изолированного у грудных детей с острым тоническим синдромом дыхательной системы	587
Р. ПОРТОКАЛĂ, Новые данные и толкования в вопросе размножения вирусов	597
ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ	619
РЕЦЕНЗИИ	633
АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	637

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ РУМЫНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

VACCINURI METALIZATE (ARGINT, CUPRU)

NOUĂ METODĂ PENTRU PREPARAREA DE VACCINURI ATENUATE CONTRA TURBĂRII, ENCEFALITEI DE CĂPUȘĂ, HERPESULUI, GRIPEI ȘI ORNITOZEI

DE

ACADEMICIAN ȘT. S. NICOLAU

I. CONSIDERAȚII PRIVIND VACCINURILE ANTIVIROTICE

În profilaxia specifică a virozelor sînt utilizate două feluri de vaccinuri: a) vaccinuri cu virus modificat, transformat și b) vaccinuri cu virus atenuat, inactivat.

a) Primele, ale căror prototipuri sînt: virusul-vaccinal imunizant contra variolei, virusul maladiei Rubarth (hepatita canină) care imunizează bine contra encefalitei vulpilor, virusul amaril neurotrop care produce starea refractară contra febrei galbene, tulpinile poliomielitice nepatogene, transformate de către Sabin, imunogene față de maladia Heine-Medin, virusul rujeolei, al pestei aviare, al pestei bovine, după multe pasaje în serie pe embrionul de găină etc., sînt virusuri modificate în natură sau transformate în laborator prin adaptarea la animale, la sisteme tisulare sau celulare diferite de cele pentru care germele „natural” au afinitatea lor obișnuită.

Trebuie să afirmăm că vaccinurile preparate cu aceste virusuri modificate de natură sau de către experimentator sînt cele mai active în provocarea stării refractare dorite, cele mai imunogene. Sînt deci cele mai bune vaccinuri în domeniul virozelor și experimentatorul trebuie să încerce să provoace adaptări și modificări ale virusurilor, în scopul obținerii transformării germeilor patogeni în germeni nenocivi și imunogeni. Virusurile „sălbatic” din natură trebuie „îmblîzite”, pentru a fi transformate în arme eficiente contra virozelor.

b) Între timp, și deoarece până în momentul de față există puțini germeni virali modificați în mod avantajos de către om sau de natură, se utilizează pentru vaccinare virusuri mai mult sau mai puțin „sălbatic”, atenuate prin mijloace fizice (căldură, desicare, raze ultraviolete, ultrasunete etc.), biologice (neutralizare cu ajutorul serurilor imune) sau chimice (formol, fenol, eter, alcool, cloroform, yatren, mertiolat, ricinoleat de sodiu, glicerină etc.).

Dintre aceste din urmă vaccinuri, cele mai întrebunțate sînt cele atenuate cu formol sau fenol.

Uneori, aceste vaccinuri sînt desemnate în mod greșit sub numele de vaccinuri cu virus „omorît”. În cadrul unui vaccin autentic, deci a unui vaccin imunizant, virusul nu poate fi omorît, ci atenuat, deoarece un virus omorît nu imunizează. Experiențele de imunizare, pe care le-am realizat de mult cu ajutorul virusului herpetic formolat, ne-au arătat că proporția de formol adăugat la suspensia de germeni virulenți nu trebuie să depășească un anumit prag: $2-3\%$ formol. Acest prag este variabil pentru fiecare virus și se află între $0,25$ și 4% . Astfel, pentru vaccinul antigripal pe care îl preparăm în țara noastră pentru vaccinare în masă, se adaugă $0,25$ ml formol pentru 1000 ml suspensie de germeni cultivați pe membrana corioalantoidiană a embrionului de găină.

Dimpotrivă, virusul rabic, pentru a pierde puterea sa patogenă și a păstra totuși calitățile sale imunogene, necesită $3-4\%$ formol. O serie de experiențe recente făcute cu suspensii de virus rabic formolate $0,5-8\%$, pe șobolani cărora li s-a stabilit un reflex condiționat motor-alimentar, au arătat că vaccinurile formolate $0,5\%$, 1% , 2% și 4% inoculate de trei ori, tulbură și modifică aceste reflexe; vaccinurile similare, formolate însă 5% , 6% sau 8% , respectă și păstrează intacte reflexele condiționate prestabilite (50). Aceleași vaccinuri formolate în proporție diferită au fost studiate din punctul de vedere al puterii lor imunogene pe șoareci și au dat următoarele rezultate: vaccinurile care tulbură reflexele condiționale ale șobolanului imunizează bine șoarecele; cele care le respectă, nu imunizează.

Cercetări anterioare au arătat că testul realizat prin reflexele condiționate este mult mai sensibil decât orice simptomatologie clinică pentru a decela debutul maladiei rabice experimentale (8); aceeași metodă pavloviană a demonstrat că diferite vaccinuri antivirale eficace (turbare (36) (13), gripa la animalul de experiență (74) (14) (37) sau la om (38) (15), encefalo-miocardita MM (39)) tulbură reflexul condiționat prestabil la animalul de experiență sau chiar la om.

Ansamblul acestor cercetări confirmă ceea ce am susținut într-o sinteză privind imunitatea în viroză: „după cum nu s-a reușit niciodată cultivarea agentului etiologic al unei viroze pe medii fără celule vii, nu s-a putut niciodată conferi o imunitate solidă cu virusuri omorîte. De câte ori s-a crezut că un vaccin omorît era eficace pentru o viroză, de câte ori s-a demonstrat că virusul din vaccinul considerat nu era mort, ci numai atenuat” (45).

Experiențele citate mai sus arată că, prin aplicarea metodei pavlovienne a reflexelor condiționate, se poate preciza starea de viață sau de

moarte a unui virus conținut într-un vaccin; or, de această stare depinde calitatea imunogenă a unui vaccin.

Vaccinurile virale atenuate cu formol sau fenol în proporții convenabile își păstrează eficacitatea o perioadă determinată. Însă acțiunea acestor atenuanți chimici este continuă și sfîrșește prin a omori germeni și a face vaccinul ineficace. Încercările de neutralizare cu amoniac a formolului în vaccinul o dată preparat (74) nu au determinat o ameliorare apreciabilă a vaccinului.

II. VACCINURI „METALIZATE” CU ARGINT

Am îndreptat cercetările noastre către o altă serie de vaccinuri atenuate, vaccinurile „metalizate”, inspirindu-ne după metoda electrocatadinizării cu argint.

Diferiți autori au constatat acțiunea germicidă a unor metale grele (17) (65) (84) (85) (66) (67), în special a argintului.

Uglov, ca și Soboldaeva și Șubladze (81), au arătat activitatea oligodinamică inactivantă a nisipului argintat asupra unor virusuri în general, asupra virusului herpetic în special. Aceași activitate a argintului a fost utilizată, cu ajutorul catadinizării, pentru purificarea apei (24) (68), pentru dezinfectarea fructelor, legumelor, soiurilor comestibile (54) etc.

La Cova (12) studiază acțiunea diverselor metale asupra bacteriilor, iar Went (83) și Cadwell (10) aceea a azotatului de argint asupra virusului mozaicului tutunului.

Cl. Nicolau și N. Drăgănescu (43) constată, prin electrocatadină, acțiunea inactivantă a argintului, cuprului, aurului și platinei asupra mai multor virusuri (gripă, maladia Aujeszky, poliomielita Lansing) și dau explicația acestui fenomen: acești autori infirmă lucrările lui Loiseleur (31) privind transformarea antigenului în contra-antigen specific sub influența electrocatadină cu catod de platină și anod de cupru.

Rainsford (58) catadinizează apa cu ajutorul unui curent electric continuu trecut prin poli de argint; apa catadinizată inactivează microbii tifo-paratifici și îi transformă într-un vaccin eficace, care și păstrează funcțiile antigenice chiar după 18 luni.

În sfîrșit, Duca și colaboratorii (20) au reușit să prepare un bun vaccin antirabic cu o suspensie de creier rabic de iepure în apă electrocatadinizată cu ajutorul electrozilor de argint. Acest vaccin, cel puțin egal ca eficacitate cu vaccinul Fermi, păstrează proprietățile sale imunizante un timp mai îndelungat decât acesta din urmă.

Am repetat experiențele lui Duca și rezultatele noastre au fost asemănătoare cu ale sale. Totuși, operația de catadinizare se rezumă, în ultimă instanță, la eliberarea — sub influența curentului electric — de ioni de argint din electrozii aparatului. Ne-am întrebant dacă nu ar fi mai simplu să înlocuim operația de electrocatadină, prin dizolvarea unei sări solubile de argint în apă.

Electrodinamizarea comportă o aparatură relativ complicată, iar valorile cantitative de ioni-metal acționând asupra virusurilor sînt greu de precizat. Am preferat, deci, să dizolvăm sărurile metalice în apa utilizată ca excipient al vaccinului antiviral.

Primele experiențe făcute în colaborare cu Cl. Nicolau, Drăgănescu și Ionescu au avut ca obiect săruri de argint și prepararea unui vaccin antirabic cu soluții ale acestor săruri.

1. ÎNCERCĂRI DE VACCINARE ÎN TURBARE: A. Experimentarea pe șoareci

Încercările făcute cu diferite săruri ale acestui metal, în mai multe serii de experiențe pe șoareci (47), ne-au dat rezultate satisfăcătoare: un vaccin preparat cu 5% substanță cerebrală rabică (virus fix), inactivat cu 0,2% fosfat de argint, s-a dovedit a fi imunogen.

Fiind un electrolit slab, această sare puțin solubilă în apă și care precipită în acest lichid, a fost înlocuită în alte experiențe cu azotatul de argint.

Mai multe încercări ne-au informat asupra activității atenuante a acestei sări. S-a determinat cantitatea de azotat de argint necesară pentru obținerea unui bun vaccin; ea este de 1,5‰.

a) Prepararea vaccinului

Vaccinul se prepară în modul următor:

Se triturează bine într-un mojar creier de iepure mort de turbare experimentală cu virus fix. Trituratul se suspendă în 10 volume de apă distilată care conține azotat de argint 1,5‰. Această suspensie se păstrează la temperatura camerei, ferită de lumină, timp de 24 de ore, fiind agitată de 4-5 ori. La această suspensie se adaugă apoi un volum egal de soluție hipertonică de NaCl 15‰. Vaccinul astfel preparat, și care are un pH 6,5-6,8, este păstrat la +4°; diluat 1/5 și inoculat intracerebral la 10 șoareci, s-a dovedit nepatogen.

b) Activitatea imunogenă a vaccinului

Iată o primă experiență asupra eficacității acestui vaccin: Zece șoareci au fost inoculați cu vaccinul diluat 1/5 cu soluție cloruro-sodică izotonică, în 6 injecții intraperitoneale a 0,25 ml, la două zile interval; șoarecii au suportat bine vaccinarea. Două zile după ultima inoculare vaccinată, șoarecii imunizați au fost împărțiți în două loturi și inoculați intracerebral cu 0,01 ml virus fix proaspăt, diluat 1/5000 și 1/10 000. Tabelul nr. 1 prezintă rezultatele acestei inoculări de probă.

Rezultatele acestei experiențe au fost satisfăcătoare. Într-o altă experiență am imunizat, în aceleași condiții experimentale, 60 de șoareci. Două zile după ultima injecție vaccinată, animalele au fost testate prin inocularea intracerebrală a 0,01 ml dintr-o

dilutie adecvată de virus rabic fix proaspăt. În prealabil, virusul a fost titrat. Rezultatele titrării virusului și ale imunizării figurează în tabelele nr. 2 și 3.

Tabelul nr. 1

Eficacitatea vaccinului „argintat”

Lot de șoareci	Diluția virusului proaspăt	Conținutul inoculat intracerebral (ml)	Șoareci supraviețuitori	Șoareci morți
Lot vaccinat 5 șoareci	1/5 000	0,01	5	0
„ „ 5 „	1/10 000	0,01	5	0
„ „ 5 „	1/5 000	0,01	0	5
„ „ 5 „	1/10 000	0,01	0	5

Tabelul nr. 2

Titrarea virusului rabic fix pe șoareci

Diluția virusului proaspăt	Număr de șoareci	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori
10 ⁻³	5	5	0
10 ⁻⁴	5	5	0
10 ⁻⁵	5	3	2
10 ⁻⁶	5	0	5

Tabelul nr. 3

Rezultatele inoculării de probă a șoarecilor imunizați cu vaccinul „argintat”

Diluția virusului	Număr de șoareci	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
10 ⁻³	15	4	11	146,7
10 ⁻⁴	15	2	13	29,3
10 ⁻⁵	15	0	15	14,6
10 ⁻⁶	15	0	15	1,46

Aceste rezultate demonstrează că cele două loturi de animale imunizate, supuse infectării de probă pe cale cerebrală cu virus rabic fix proaspăt în diluții de respectiv 10⁻⁴ și 10⁻⁵ (14,6 LD₅₀ și 1,46 LD₅₀), au supraviețuit fără a prezenta semne de paraliză sau paralizie.

c) Cercetări asupra duratei conservării vaccinului (48)

O lună după prepararea vaccinului am cercetat încă o dată eficacitatea sa imunizantă. În acest scop, am imunizat 20 de șoareci în aceleași condiții ca în experiențele precedente. Două zile după ultima inoculare intraperitoneală a vaccinului, animalele au fost inoculate tot intra-

cerebral, cu diluții adecvate de virus fix proaspăt titrat în prealabil. Titrarea făcută pe alți 20 de șoareci a dat rezultate identice cu cele prezentate în tabelul nr. 2. LD_{50} era de $10^{4.1}$.

Tabelul nr. 4 prezintă rezultatele inoculării de probă, făcută pe 20 de șoareci imunizați.

Tabelul nr. 4

Rezultatele inoculării de probă la șoareci imunizați cu vaccinul „argintat” păstrat timp de 30 de zile

Diluția virusului proaspăt	Număr de șoareci	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD_{50}
10^{-3}	5	5	0	146,7
$10^{-3.5}$	5	4	1	29,3
10^{-4}	5	1	4	14,6
10^{-5}	5	0	5	1,46

Este interesantă constatarea că aceste experiențe simplifică foarte mult prepararea vaccinurilor antivirale „metalizate”, dintre care vaccinurile „argintate” par să aibă o eficacitate deosebită. Într-adevăr, utilizarea ionilor metalici obținuți prin disocierea sărurilor metalice, în locul ionilor metalici obținuți prin electrodinizare, permite cercetătorului să transforme în mod rapid și simplu un virus patogen într-un vaccin. Încercările noastre relatate mai sus, precum și altele similare realizate cu virusul gripal, cu virusul poliomielitice tip Lansing, cu virusurile psittacozice, herpetice și encefalitice (de căpușă) atestă această afirmație.

d) Cercetări chimice asupra vaccinului „argintat” (49)

Comparând rezultatele din tabelul nr. 4 cu cele prezentate în tabelul nr. 3, se constată o scădere a eficacității vaccinului după 30 de zile de conservare. Într-adevăr, inocularea de probă a virusului într-o diluție de $10^{-3.5}$ a omorât 2 șoareci din 15 imunizați cu vaccinul proaspăt și 4 din 5 șoareci imunizați cu vaccinul păstrat timp de 30 de zile.

În colaborare cu Andreescu, au fost făcute cercetări chimice asupra supernatantului recoltat după decantarea vaccinului preparat cu 24 de ore înainte. S-au găsit cantități nedozabile de cloruri; argintul este prezent în cantitate de 0,0016 g la 10 ml lichid, adică 0,0025 g azotat de argint pentru același volum. Acidul azotic liber, rezultat eventual din descompunerea azotatului de argint, lipsește; în prezența difenilaminii se găsește urme de NO_2 la 1 ml. Toate aceste date permit presupunerea că factorul determinant al scăderii eficacității vaccinului este prezența în exces a ionilor de argint.

e) Nouă formulă a vaccinului „argintat”: eliminarea ionilor de argint în exces

Am continuat cercetările privind activitatea imunogenă a vaccinului antrabice „argintat” la șoareci, încercând să obținem ameliorarea acestui vaccin (49). În acest scop, după atenuarea substanței cerebrale

virulente, timp de 24 de ore, într-o soluție de $1,5\%$ azotat de argint, după ce precipitatul metalo-proteic s-a depus la fundul balonului, supernatantul suspensiei a fost recoltat și înlocuit cu apă distilată. Pentru a izotona această suspensie de virus atenuat, s-a adăugat o soluție de $NaCl\ 18\%$, în volum egal cu cel al suspensiei inițiale. Astfel s-a obținut un vaccin din care excesul de azotat de argint a fost eliminat prin decantare (vaccin D); în același timp, s-a pregătit un alt vaccin similar, al cărui exces de azotat de argint, eliminat prin centrifugare timp de 5 min la 500 t/m, a fost înlocuit printr-un volum dublu de ser fiziologic 9% (vaccin C).

f) Vaccinul „metalizat”, fără exces de ioni de argint, păstrează mult timp puterea sa imunizantă

Cele două vaccinuri au fost păstrate la $+4^\circ$ pentru testarea eficacității lor după perioade de timp variabile. În momentul folosirii au fost diluate $1/5$ cu soluție cloruro-sodică izotonică.

Fiecare vaccin, inoculat pe cale cerebrală la 3 șoareci, s-a dovedit a fi lipsit de orice patogenitate.

Patruzeci și opt de zile după preparare, cele 2 vaccinuri au servit la imunizarea a două loturi de câte 20 de șoareci, prin 6 injecții intraperitoneale de câte 0,25 ml, la 2 zile interval una de cealaltă. Două zile după ultima injecție, cele două loturi de animale vaccinate au fost împărțite în 4 grupe de câte 5 șoareci, care au fost supuse inoculării intracerebrale de probă cu virusul rabie fix proaspăt, în diluții de $1/3000$, $1/5000$, $1/10\ 000$ și $1/100\ 000$.

Titrarea virusului fix după metoda Reed și Muench, făcută concomitent cu inoculările de probă, precizează valoarea LD_{50} la diluția de $1/146\ 776$.

Rezultatele sint expuse în tabelele nr. 5 și nr. 6.

Tabelul nr. 5

Rezultatele inoculării de probă la șoareci vaccinați cu vaccinul D, 48 de zile după preparare

Număr șoareci vaccinați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD_{50}
5	$10^{-5.47}$	0	5	48,9
5	$10^{-5.50}$	0	5	29,3
5	$10^{-5.4}$	0	5	14,6
5	10^{-5}	0	5	1,46

Rezultatele arată că cele două vaccinuri folosite au imunizat bine șoarecii.

Într-o altă experiență, făcută după aceeași schemă, 67 de zile după prepararea acelorași vaccinuri, cele două loturi de 20 de șoareci imunizați

au fost inoculate cu diluții de virus proaspăt fix de 1/500, 1/1000, 1/5000 și 1/10 000. Valoarea LD₅₀ a virusului fix proaspăt a fost stabilită la diluția

Tabelul nr. 6

Rezultatele inoculării de probă la șoareci vaccinați cu vaccinul C, 48 de zile după prepararea sa

Număr șoareci vaccinați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
5	10 ^{-3.47}	0	5	48,9
5	10 ^{-3.60}	0	5	29,3
5	10 ⁻⁴	0	5	14,6
5	10 ⁻⁵	0	5	1,46

de 1/146 776. Rezultatele acestor experiențe figurează în tabelele nr. 7 și nr. 8.

Tabelul nr. 7

Rezultatele inoculării de probă la șoareci vaccinați cu vaccinul D, 67 de zile după prepararea sa

Număr șoareci vaccinați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
5	10 ^{-2.60}	2	3	293,4
5	10 ⁻³	0	5	146,7
5	10 ^{-3.60}	0	5	29,3
5	10 ⁻⁴	0	5	14,6

Tabelul nr. 8

Rezultatele inoculării de probă la șoareci vaccinați cu vaccinul C, 67 de zile după prepararea sa

Număr șoareci vaccinați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
5	10 ^{-2.60}	3	2	293,4
5	10 ⁻³	0	5	146,7
5	10 ^{-3.60}	0	5	29,3
5	10 ⁻⁴	0	5	14,6

Se constată că 67 de zile după prepararea lor, aceste două vaccinuri, din care excesul de ioni a fost îndepărtat, imunizează șoareci față de un mare număr de doze limită mortale.

În sfârșit, s-a executat o a treia experiență cu ajutorul aceluiași vaccinuri, conservate timp de 3 luni. Două loturi de câte 30 de șoareci au fost imunizate în același fel ca și în experiențele precedente. Patru zile

Tabelul nr. 9

Rezultatele inoculării de probă la șoareci imunizați cu vaccinul D, 3 luni după prepararea sa

Număr șoareci vaccinați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
5	10 ^{-2.60}	3	2	416
5	10 ⁻³	2	3	208
5	10 ^{-3.47}	0	5	69,3
5	10 ^{-3.60}	0	5	41,6
5	10 ⁻⁴	0	5	20,8
5	10 ⁻⁵	0	5	2

după ultima din cele 6 injecții imunizante, șoarecii, împărțiți în grupe de câte 5 animale, au fost supuși inoculării intracerebrale de probă cu diluții de virus rabic fix proaspăt de 1/500, 1/1000, 1/3000, 1/5000 și 1/10 000.

Tabelul nr. 10

Rezultatele inoculării de probă la șoareci imunizați cu vaccinul C, 3 luni după prepararea sa

Număr șoareci vaccinați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
5	10 ^{-2.60}	4	1	416
5	10 ⁻³	2	3	208
5	10 ^{-3.47}	0	5	69,3
5	10 ^{-3.60}	0	5	41,6
5	10 ⁻⁴	0	5	20,8
5	10 ⁻⁵	0	5	2

Valoarea LD₅₀ calculată după metoda Reed și Muench, a fost stabilită la diluția de 1/208 057. Tabelele nr. 9 și nr. 10 arată rezultatele acestei experiențe.

Aceste rezultate arată că vaccinul „metalizat”, din care excesul de ioni de argint a fost îndepărtat, păstrează cel puțin timp de 90 de zile puterea sa imunizantă.

g) *Comparație între activitatea imunogenă a vaccinului antirabic „argintat” și a vaccinului Fermi*

Am comparat puterea imunizantă a vaccinului nostru „argintat” cu aceea a vaccinului Fermi.

Vaccinul antirabic „argintat” a fost preparat în același fel ca în experiențele precedente: 24 de ore după ce s-au amestecat 10 g de triturat de creier rabic cu 100 ml soluție de azotat de argint 0,15%, suspensia a fost decantată, iar supernatantul a fost înlocuit cu un volum egal de apă distilată; pentru izotonizare s-a adăugat, după 24 de ore, un volum egal de soluție de NaCl 18‰.

Vaccinul Fermi utilizat, pus la dispoziția noastră de către Institutul „Dr. I. Cantacuzino” din București, seria nr. 480, a fost preparat din creier virulent de oaie (turbare cu virus fix), fenolat 1% și menținut timp de 24 de ore la 20–22°.

Cele două vaccinuri, diluate 1/5 în soluție cloruro-sodică izotonică, au fost administrate în 6 doze de câte 0,25 ml, la 2 zile interval, pe cale intraperitoneală, fiecare la câte 30 de soareci. Trei zile după ultima inoculare, cele două loturi de câte 30 de soareci au fost împărțite în grupe de

Tabelul nr. 11

Rezultatele imunizării cu vaccin „argintat”				
Număr soareci vaccinați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	Soareci morți	Soareci supraviețuitori	LD ₅₀
6	10 ^{-2,69}	6	0	1362,4
6	10 ⁻³	4	2	681,2
6	10 ^{-3,47}	1	5	227
6	10 ^{-3,69}	1	5	136,2
6	10 ⁻⁴	0	6	68,1

câte 6 animale, care au fost supuse inoculării intracerebrale de probă cu diluții de virus rabic fix proaspăt de 1/500, 1/1000, 1/3000, 1/5000 și 1/10 000. Valoarea LD₅₀ a acestui virus a fost stabilită după metoda Reed și Muench, în momentul inoculării de probă.

Tabelul nr. 12

Rezultatele imunizării cu vaccin Fermi				
Număr soareci vaccinați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	Soareci morți	Soareci supraviețuitori	LD ₅₀
6	10 ^{-2,69}	6	0	1362,4
6	10 ⁻³	6	0	681,2
6	10 ^{-3,47}	5	1	227
6	10 ^{-3,69}	3	3	136,2
6	10 ⁻⁴	0	6	68,1

În tabelele nr. 11 și nr. 12 se prezintă rezultatele acestei experiențe făcute pe 80 de soareci, dintre care 20 de martori servind la titrarea virusului fix folosit.

Din aceste rezultate reiese diferența netă dintre puterile imunizante ale celor două vaccinuri, în favoarea vaccinului „argintat”.

h) Irreversibilitatea virusului rabic inactivat cu ioni de argint

Se știe că virusul febrei aftoase, inactivat cu formol în anumite proporții, poate recupera proprietățile sale virulente. Stanley constată același fenomen la virusul mozaicului tutunului; acest ultim virus poate fi de asemenea recuperat dintr-un amestec inactiv realizat cu safranină.

Tovarnișki arată că virusul gripal, împreună cu papaina, formează complexe de tip salin, insolubile în apă; activitatea virusului este mult inhibată în aceste complexe, dar poate fi ușor recuperată cu ajutorul soluțiilor saline concentrate (80). Agatov demonstrează de asemenea că virusul mozaicului tutunului, inactivat prin alchilizare și supus dializei, redevine virulent (1).

Șubladze și colaboratorii (75) reușesc să restituie, tot prin dializă, activitatea patogenă pierdută de virusul encefalitei de primăvară-vară în cursul transformării sale în vaccin sub influența formolului.

Stanley (72) constată că virusul mozaicului tutunului este inactivat de azotatul de argint și că dializa restitue virusului virulența sa. El presupune că este vorba de un fenomen de adsorbție a ionilor metalei la suprafața virusului, fenomen reversibil.

Ne-am întrebat dacă virusul rabic fix atenuat prin acțiunea ionilor de argint poate să-și recupereze virulența. Este oare această atenuare reversibilă?

Pentru a răspunde la această întrebare am supus timp de 48 de ore suspensia mamei (nediluată 1/5) a vaccinului nostru „argintat”, la dializă contra apei distilate, la +4°. Dializatul, inoculat intracerebral la șoareci, s-a arătat avirulent. Conchidem că în condițiile noastre de experimentare, atenuarea virusului rabic cu ajutorul ionilor de argint este un fenomen ireversibil.

B. Experimentarea pe iepuri

a) Eficacitatea vaccinului „argintat”

Experimentarea pe iepuri a arătat de asemenea eficacitatea vaccinului antirabic „argintat” (48) (49).

Pentru imunizarea acestor animale am folosit schema utilizată de Bequignon și Viala (4) la controlul vaccinurilor antirabice.

Cincisprezece iepuri cântărind între 2 și 2,500 kg au fost inoculați sub pielea flanelui, zilnic timp de 20 de zile, cu câte 2 ml de vaccin „argintat”. Au suportat bine vaccinarea, fără a pierde din greutate și fără noduli cutanați locali. Zece zile după ultima injecție vaccinată, au fost împărțiți în 3 loturi de câte 5 animale și inoculați intracerebral cu 0,3 ml diluție de virus rabic fix proaspăt. Alți 15 iepuri, martori, de asemenea împărțiți în 3 loturi, au fost inoculați pe aceeași cale, cu aceleași diluții de virus proaspăt, respectiv 1/10 000, 1/5000 și 1/3000.

Concomitent cu inoculările cerebrale de probă și cu cele ale martorilor, s-a făcut titrarea virusului fix proaspăt, tot pe cale cerebrală la iepuri, utilizându-se — ca și la experiențele precedente — metoda lui Reed și Muench. Valoarea LD_{50} a fost stabilită la diluția 1/316 170.

În funcție de această LD_{50} , diluțiile de 1/3000, 1/5000 și 1/10 000, folosite la inocularea de probă la iepuri imunizați, corespund unor cantități de virus fix proaspăt de respectiv 100 LD_{50} , 62 LD_{50} și 31 LD_{50} .

Rezultatele au fost cele din tabelul nr. 13.

Tabelul nr. 13

Rezultatele inoculațiilor de probă la iepuri vaccinați timp de 30 de zile consecutive cu vaccin antirabic „argintat”.
Notă: a cunoscut excesul de fier metalic

Numărul iepurilor imunizați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	LD_{50}	Iepuri morți	Iepuri supra- viețuitori	Nr. iepuri martori	Morți	Supra- viețuitori
5	1/3000	100	2	3	5	5	0
5	1/5000	62	2	3	5	5	0
5	1/10 000	31	1	4	5	5	0

Rezultatele experienței au fost satisfăcătoare.

Într-o altă experiență, făcută în același timp, însă cu vaccin din care excesul de ioni de argint a fost îndepărtat, rezultatele au fost și mai bune. Trebuie remarcat că imunizarea animalelor din această ultimă experiență s-a realizat numai cu 10 injecții de vaccin, în timp ce în experiența precedentă se administraseră 20 de inoculări de vaccin.

Rezultatele acestei ultime experiențe sînt expuse în tabelul nr. 14.

Tabelul nr. 14

Rezultatele inoculațiilor de probă la iepuri vaccinați 10 zile consecutive cu vaccinul „argintat” din care excesul de ioni
metalici a fost îndepărtat

Numărul iepu- rilor imunizați	Diluția virusului proaspăt inoculat intracerebral	LD_{50}	Iepuri morți	Iepuri supra- viețuitori	Nr. iepuri martori	Morți	Supra- viețuitori
6	1/5000	62	3	3	5	5	0
7	1/10 000	31	0	7	5	5	0

Rezultatele experiențelor înscrise în ultimele două tabele pun în evidență eficacitatea puternică de imunizare a vaccinului „argintat”, în special cînd din vaccin se îndepărtează excesul de ioni metalici.

b) *Migrația, în organismul animal, a virusului-vaccin antirabic argintat, studiată cu ajutorul izotopului Ag^{110}*

Această problemă a făcut obiectul unor cercetări publicate de Nicolau și colaboratorii săi (44) (48).

Se știe că unii autori au studiat, cu ajutorul atomilor marcați, viru-
suri în anumite celule ale organismului. Astfel, Rafaelson și colabo-
ratori (57), precum și Liu (30) au făcut cercetări asupra virusului gripal
marcat cu izotopul radioactiv P^{32} .

Wecker și Schäffer (82) s-au ocupat de aceeași problemă, utilizînd
același izotop, în domeniul peștei aviare.

Hoyle și Frisch-Niggmeyer (25) au încorporat P^{32} în virusul gripal,
pentru a studia comportarea sa în celula gazdă; în același timp, Osada (53)
ajunge la concluzii interesante în lucrările sale privind detectarea, cu
ajutorul P^{32} , în diferite organe ale animalelor inoculate, a migrației virusului
encefalic B.

Cercetătorii din Institutul de infamicrobiologie din București au
urmărit în organismul iepurilor migrația vaccinului „argintat” cu izotopul
radioactiv Ag^{110} .

Pentru a realiza aceste experiențe, au fost activate cristale de nitrat
de argint în reactorul Institutului de fizică atomică din București, pînă
la 60 μ C/g. Cu această sare conținînd Ag^{110} s-a preparat vaccinul meta-
lizat, radioactiv, în același fel ca în experiențele descrise la începutul
acestei expunerii: creier de iepure mort de turbare experimentală cu virus
fix, mojarat în 10 volume de soluție 1,5% de $Ag^{110} NO_3$; în ziua următoare,
volumul suspensiei este dublat cu o soluție 18% $NaCl$. În momentul între-
bunțării, acest vaccin este diluat 1/5 cu soluție cloruro-sodică izotonică.

Suspensia martoră a fost preparată în același fel, însă utilizînd sub-
stanță cerebrală normală de iepure, tratată și ea cu $Ag^{110} NO_3$.

Serii de iepuri, împreună cu martorii necesari, au fost inoculate în
mușchiul coapsei cu 2 ml vaccin sau cu suspensie martoră, o dată sau de
două ori, pînă la de cinci ori, la intervale de 2 sau 4 zile; tabelul nr. 15
prezintă planul acestei experiențe.

De la aceste animale sacrificate, s-au prelevat următoarele țesuturi:
sciatie din partea inoculată, sciatie din partea opusă, măduvă (lombară,
toracică, cervicală), bulb, creier, mușchi paravertebrali, rinichi, ficat,
splină, capsule suprarenale, măduvă osoasă și ganglioni mezenteric. Toate
aceste țesuturi au fost testate privind prezența argintului radioactiv.
Detectarea radioactivității și măsurarea ei s-au făcut cu contorul Geiger-
Müller, tipul Vakutronic-VAZ, cu fereastră de mică de 5 mg/cm^2 și cu
un fond de 25 impulsuri/minut. Aparatul de măsurat era de tip Orion.
S-a lucrat întotdeauna la aceeași distanță de fereastra contorului Geiger-
Müller (2,5 cm), la aceeași temperatură și cu fragmente de țesut de greutate
egală și pe cit se poate de formă egală.

Pentru fiecare din cele 14 organe recoltate de la cele 12 animale
de experiență, s-au făcut 5 determinări, cu alte cuvinte 60 pentru fiecare
fel de țesut, ceea ce face un total de 840 de determinări.

Fără a mai insista asupra detaliilor acestei experiențe care sînt
relatate în alte lucrări (44), să dăm rezultatele ei:

După 48 de ore de la prima inoculare, Ag^{110} poate fi detectat în
diferite organe, în concentrații variabile.

Mai tîrziu, în sciaticul coapsei inoculate, cantitatea de Ag^{110} este
mult mai importantă, pînă la de 6,5 ori mai mare decît la animalele care

au primit injecțiile cu suspensii de substanță cerebrală normală radioactivă. La animalele tratate cu vaccinul antirabic radioactiv, Ag^{130} nu a putut fi găsit în mușchiul vertebral, măduva osoasă, creier; s-au detectat

Tabelul nr. 13

Planul experimentelor privind mărirea în organismul animal a vaccinului antirabic radioactiv (deputat R...) și a suspensiei de creier normal muritor, radioactiv (deputat N...)

Time zile (ore)	R ₁ și N ₁	R ₂ și N ₂	R ₃ și N ₃	R ₄ și N ₄	R ₅ și N ₅	R ₆ și N ₆
0	↓ 2 ml	↓ 2 ml	↓ 2 ml	↓ 2 ml	↓ 2 ml	↓ 2 ml
1 zi (24 h)	sacrif.					
2 zile (48 h)		sacrif.	↓	↓	↓	↓
4 zile (96 h)			sacrif.	↓	↓	↓
8 zile (192 h)				sacrif.	↓	↓
12 zile (288 h)					sacrif.	↓
16 zile (384 h)						sacrif.

însă cantități variabile și în ordine descrescând în sciaticul opus celui din regiunea inoculată, în măduva spinării, splină, ganglioni mezenterici, ficat, rinichi etc.

Rezultă că în vaccinul radioactiv, virusul fix, deși suficient de atenuat pentru a nu conferi turbarea la șoareci inoculați pe cale cerebrală (martori ai inocității vaccinului), se comportă totuși ca un germen viu. Într-adevăr, el își păstrează afinitățile sale caracteristice pentru sistemul nervos, pătrunde în filetele nervoase cu care intră în contact la punctul de inoculare și înalțează centripet pe calea nervoasă tronculară (sciatic omolog). Nervul regiunii inoculate, sciaticul, devine în acest fel poarta de intrare a virusului atenuat în sistemul tisular pe care îl imunizează, adică în sistemul nervos central.

În ciuda lipsei totale de putere patogenă aparentă a virusului rabic fix atenuat cu ajutorul argintului radioactiv, se poate conchide că vaccinul preparat cu $Ag^{130}NO_3$ este constituit dintr-un virus care urmează calea de progresare nervoasă centripetă, fapt caracteristic tuturor virusurilor neurotrope vii.

Virusul imunizant din vaccinul nostru antirabic radioactiv nu se supune numai legii progresării centripete a virusurilor neurotrope vii, dar

păstrează de asemenea proprietatea sa septinevigenetică, descrisă în 1927—1928 de către S. Nicolau (46) la toate virusurile neurotrope; dovadă este prezența sa cvasiconstantă în sciaticul opus coapsei inoculate.

Instalarea rezistenței specifice dobândite se produce în virozele neurotrope prin imunizarea țesuturilor sensibile față de care virusul prezintă afinități preferențiale, iar nu prin imunizarea țesutului reticulo-endotelial, așa cum se întâmplă în bacterioze; coeficientul de împărțire al virusului rabic fix, metalizat radioactiv, în diferitele țesuturi ale organismului, pune în evidență o afinitate a virusului atenuat, asemănătoare cu cea a virusului viu și nemodificat.

Aceste experiențe constituie un model experimental pentru studiul imunității tisulare în viroze și confirmă opinia susținută încă în 1922 de către Levaditi și Nicolau (28) privind mecanismul acestei imunități.

În concluzie, a fost preparat un foarte bun vaccin antirabic, din mojarat de creier de iepure mori de turbare cu virus fix 1% , suspendat într-o soluție de nitrat de argint $1,5\%$.

Eliminând din acest produs excesul de ioni metalici, se obține un vaccin mai activ decât vaccinul Fermi fenicat și care conservă bine, un timp îndelungat, puterea sa imunizantă. Activitatea sa a fost dovedită pe șoareci și pe iepuri.

Atenuarea virusului rabic fix obținută cu ajutorul ionilor de argint este ireversibilă.

Vaccinul „argintat”, preparat cu sare de argint radioactiv ($Ag^{130}NO_3$), permite studierea migrației virusului-vaccin în organismul animal. Modelul experimental utilizat în acest ultim studiu se pretează bine la cercetările asupra mecanismului imunității tisulare care caracterizează virozele.

2. ÎNCERCĂRI DE VACCINARE ÎN ENCEFALITA DE PRIMĂVARĂ-VARĂ (ENCEFALITA DE CĂPUȘĂ)

Tot în domeniul cercetărilor privind acțiunea ionilor metalici asupra virusurilor, am întreprins împreună cu N. Drăgănescu și Cen Tin Huai o serie de investigații asupra transformării virusului encefalitei de primăvară-vară în vaccin, cu ajutorul ionilor de argint. Virusul, izolat și studiat în U.R.S.S. de către Zilber (87), Levkovič și colaboratori (29), Subladze (76), Ciurmakov (11) și Soloviov (70), este foarte patogen pentru șoarece. Această encefalită a fost identificată ulterior în Polonia (56) (77), în Cehoslovacia (73), în Iugoslavia (79) (55), în Ungaria (22), în România (18) (19) (40), în Bulgaria etc.

Cercetările lui Smorodintev, Kogan și Levkovič (69) au arătat gradul de eficacitate a unui vaccin format din creier de șoareci morți în urma acestei encefalite experimentale.

Subladze și colaboratori (75), încercând să deformoleze un astfel de vaccin prin dializă, au reușit să redea virusului atenuat activitatea patogenă.

Experiențele noastre au început prin studierea inactivării virusului encefalitic după adăugarea soluției de nitrat de argint $1,5\%$. Un volum de

triturat de creier virulent de șoarece mort de encefalită experimentală a fost suspendat în 10 volume din această soluție; s-a preparat o altă suspensie de creier virulent în apă distilată.

Probe din cele două suspensii, păstrate la întuneric, la temperatura camerei, au fost ușor centrifugate după 24, 48, 72, 96 și 120 de ore, iar supernatantul a fost înlocuit cu apă distilată. Volumul suspensiei a fost apoi dublat prin adăugarea unui volum egal de soluție NaCl 18%_{wp}.

Aceste suspensii, diluate 1/5 și inoculate intracerebral la cîte 3 șoareci fiecare, au dat rezultatele prezentate în tabelul nr. 16.

Tabelul nr. 16

Inocularea intracerebrală de suspensii virale (argintată și marțoră) păstrate la temperatura camerei								
Număr de șoareci	La temperatura camerei					Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	
	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h			
Suspensie virală în soluție de AgNO ₃ = vaccin	3	↓				3	0	
	3		↓			3	0	
	3			↓		2	1	
	3				↓	0	3	
	3					0	3	
	3	↓				3	0	
Suspensie virală marțoră	3		↓			3	0	
	3			↓		3	0	
	3				↓	3	0	
	3					3	0	
	3					3	0	
	3					3	0	

Reiese că virusul encefalitic, mai rezistent decît virusul rabic fix, necesită pentru a fi inactivat cel puțin 96 de ore de contact la temperatura camerei cu soluția de AgNO₃.

Pentru a reduce timpul de contact necesar inactivării virusului sub influența ionilor de argint, am refăcut experiența precedentă, cu deosebirea că cele două suspensii de virus — în soluție de argint sau în apă distilată — au fost menținute la 37° timp de 8, 20, 28, 36, 44, 52 și 60 de ore. Procedînd la fel ca în experiența precedentă, am testat pe șoareci probe din aceste suspensii. Tabelul nr. 17 arată rezultatele acestei experiențe.

Rezultă că virusul encefalitic este inactivat în 44 de ore de către soluția 1,5%_{wp} la 37°.

După tehnica indicată mai sus, am preparat un vaccin anti-encefalitic cu 1,5%_{wp} AgNO₃ și 1%_{wp} substanță cerebrală virulentă de șoarece, excec-

sul de ioni metalici fiind îndepărtat, vaccin inactivat prin păstrare timp de 44 de ore la 37°. Acest vaccin s-a dovedit a fi nepatogen pentru șoarecii inoculați pe cale intracerebrală.

Tabelul nr. 17

Inocularea intracerebrală de suspensii virale (argintată și marțoră) păstrate la 37°									
Număr de șoareci	La 37°							Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori
	8 h	20 h	28 h	36 h	44 h	52 h	60 h		
Suspensie virală în soluție de AgNO ₃ = vaccin	3	↓						3	0
	3		↓					3	0
	3			↓				2	1
	3				↓			1	2
	3					↓		0	3
	3						↓	0	3
Suspensie virală marțoră	3						↓	0	3
	3	↓						3	0
	3		↓					3	0
	3			↓				3	0
	3				↓			3	0
	3					↓		3	0

Am experimentat eficacitatea acestui vaccin după 5, 12, 34, 108 și 120 de zile de la prepararea sa. Vaccinul a fost păstrat, în tot acest timp, la + 4°.

Imunizarea șoarecilor s-a obținut cu ajutorul a 3 injecții intraperitoneale de vaccin, la intervale de 3 zile, fiecare de cîte 0,25 ml vaccin. Inocularea intracerebrală de probă a fost făcută cu virus cerebral proaspăt, titrat după metoda Reed și Muench, 10 zile după ultima injecție vaccinată.

Următoarele 5 tabele (nr. 18, 19, 20, 21 și 22) sintetizează această experiență.

Totalitatea acestor rezultate arată că ioni de argint inactivează virusul encefalitic izolat la noi și îl transformă într-un vaccin eficient,

506

Tabelul nr. 18

Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrale) la șoareci imunizați cu vaccin
eluat de 5 zile

Număr de șoareci	Diluțiile virusului	Șoareci morți	Șoareci supra- viețuitori	LD ₅₀
15	10 ⁻⁵	12	3	42,1
15	10 ^{-5,48}	9	6	14
15	10 ^{-5,70}	0	15	8,4
15	10 ⁻⁶	0	15	4,2
15	10 ⁻⁷	0	15	1

Virus proaspăt: 1 LD₅₀ = 1/4 216 000 (10^{-6,62}).

Tabelul nr. 19

Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrale) la șoareci imunizați cu vaccin
eluat de 13 zile

Număr de șoareci	Diluțiile virusului	Șoareci morți	Șoareci supra- viețuitori	LD ₅₀
5	10 ^{-4,78}	5	0	113,5
5	10 ⁻⁵	5	0	68,1
5	10 ^{-5,18}	4	1	45,4
5	10 ^{-6,48}	3	2	22,7
5	10 ^{-5,78}	1	4	11,3

Virus proaspăt: 1 LD₅₀ = 1/6 813 000 (10^{-6,88}).

Tabelul nr. 20

Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrale) la șoareci imunizați cu vaccin
eluat de 24 de zile

Număr de șoareci	Diluțiile virusului	Șoareci morți	Șoareci supra- viețuitori	LD ₅₀
6	10 ⁻³	6	0	3162,2
6	10 ⁻⁴	6	0	316,2
6	10 ⁻⁵	6	0	31,6
6	10 ^{-5,7}	2	4	6,3
6	10 ⁻⁶	0	6	3,1

Virus proaspăt: 1 LD₅₀ = 1/3 162 285 (10^{-6,5}).

19

VACCINURILE METALIZATE

507

care, la șoarece, dă naștere unei rezistențe nete față de inocularea de probă făcută pe calea cea mai severă, calea intracerebrală.

Tabelul nr. 21

Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrale) la șoareci imunizați cu vaccin
eluat de 106 zile

Număr de șoareci	Diluțiile virusului	Șoareci morți	Șoareci supra- viețuitori	LD ₅₀
10	10 ^{-5,7}	5	5	6,3
10	10 ⁻⁶	1	9	3,1

Virus proaspăt: 1 LD₅₀ = 1/3 162 285 (10^{-6,5}).

Tabelul nr. 22

Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrale) la șoareci imunizați cu vaccin
eluat de 120 de zile

Număr de șoareci	Diluțiile virusului	Șoareci morți	Șoareci supra- viețuitori	LD ₅₀
5	10 ^{-5,48}	4	1	14
5	10 ^{-5,7}	3	2	8,4
5	10 ⁻⁶	1	4	4,2
5	10 ⁻⁷	0	5	1 LD ₅₀

Virus proaspăt: 1 LD₅₀ = 1/4 216 000 (10^{-6,62}).

Vaccinul nostru „argintat” s-a dovedit activ chiar după 120 de zile de conservare.

Comparatia dintre acest vaccin antiencefalic și un vaccin contra aceeași boli preparat prin inactivarea virusului cu formol, pune în evidență eficacitatea mai mare a vaccinului „argintat”, așa cum o demonstrează experiența următoare:

Suspensia de virus, preparată cu 5% creier de șoarece sacrificat în perioada de agonie a encefalitei experimentale, a fost inactivat cu aceeași cantitate de formol ca ovovaccinul lui Șubladze, adică 0,5%.

Acest vaccin formolat, diluat 1/5, a trebuit să fie păstrat timp de 5 zile la temperatura laboratorului și 17 zile în rădător la +4° înainte de a deveni apatogen pentru șoarecele inoculat pe cale cerebrală. În acest moment a început experiența de imunizare.

Vaccinarea animalelor s-a realizat prin 3 injecții intraperitoneale de câte 0,25 ml, la 3 zile interval, ca și în experiențele anterioare privind vac-

cinul „argintat”.

Inocularea de probă, făcută pe cale cerebrală, cu virus proaspăt, 10 zile după ultima injecție imunizantă, a dat rezultatele consemnate în

tabelul nr. 23.

Comparând aceste cifre cu cele obținute după vaccinarea cu virusul „argintat”, se constată valoarea incontestabil superioară a vaccinului „metalizat”, chiar dacă rezultatele experiențelor făcute cu vaccinul

Tabelul nr. 23
Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrale) la soareci imunizați cu
vaccinul formolat

Număr de soareci	Diluții ale virusului proaspăt	Soareci morți	Soareci supraviețuitori	LD ₅₀
10	10 ⁻⁵	8	2	6,8
10	10 ^{-5,48}	4	6	2,2
10	10 ^{-5,7}	3	7	1,3
10	10 ⁻⁶	1	9	1 LD ₅₀

Virus proaspăt: 1 LD₅₀ = 1/6 813 000 (10^{-5,83}).

„argintat” de 120 de zile se compară cu cele obținute cu vaccinul formolat proaspăt, după cum reiese din tabelul nr. 24, care sintetizează rezultatele tuturor experiențelor relatate mai sus.

În concluzie, cu ajutorul AgNO₃ 1,5%₁₀₀, virusul encefalitei de primă-văd-văd este transformat într-un bun vaccin. Acest vaccin, mai bun decât vaccinul formolat, conșerează bine proprietățile sale imunizante, cel puțin timp de 120 de zile.

3. ÎNCERCĂRI DE VACCINARE CU VACCIN „ARGINTAT” ÎN ENCEFALITA HERPETICĂ EXPERIMENTALĂ A ȘOARECELUI

Toate experiențele descrise în cele ce urmează au fost realizate în laboratorul nostru de Cen-Tin-Huai. După mai multe încercări privind acțiunea inactivantă a azotatului de argint asupra virusului herpetic, ne-am fixat la diluția sării de 0,5%₁₀₀.

Într-un prim grup de experiențe (exp. 1, 2, 3 și 4) vaccinul a fost preparat în felul următor: se suspendă 1 volum de triturat de creier de șoarece mort în urma encefalitei herpetice experimentale (tulpina Paris), în 4 volume de soluție 0,5%₁₀₀ de azotat de argint. Această suspensie se ține timp de 24 de ore la temperatura camerei, agitând amestecul de 4 sau 5 ori. A doua zi se adaugă la suspensia de virus atenuat un volum egal volumului său dintr-o soluție 18%₁₀₀ de NaCl; vaccinul este astfel preparat. El conține 1/10 substanță cerebrală virulentă și 0,25%₁₀₀ sare de argint; inoculat pe cale cerebrală la șoarece, el se dovedește avirulent.

Mai multe experiențe de imunizare au fost făcute, alegând diferite căi de introducere a vaccinului în organismul șoarecilor: calea peritoneală, intramusculară sau subcutanată. S-au administrat mai multe injecții vaccinante de câte 0,25 ml. Numărul de zile între fiecare injecție este indicat în tabelul nr. 25.

Tabelul nr. 24
Sinteza rezultatelor inoculărilor de probă (intracerebrale) la șoareci imunizați cu vaccinul „argintat” și cu
vaccinul formolat

Vaccin utilizat	Vârsta vaccinului	Titrul virusului proaspăt pentru inocularea de probă	Diluțiile virusului proaspăt pentru inocularea de probă	Număr de LD ₅₀ la inocularea de probă	Soareci supraviețuitori la inocularea de probă
Argintat	5 zile	1/4 216 000 (10 ^{-6,22})	10 ^{-5,48}	14,00	6/15
			10 ^{-5,7}	8,40	15/15
			10 ⁻⁶	4,20	15/15
	12 zile	1/6 813 000 (10 ^{-6,5})	10 ^{-5,18}	45,4	1/5
			10 ^{-5,48}	22,7	2/5
			10 ^{-5,78}	11,3	4/5
	34 zile	1/3 162 285 (10 ^{-6,2})	10 ⁻⁵	31,6	0/6
			10 ^{-5,7}	6,3	4/6
			10 ⁻⁶	3,1	6/6
	108 zile	1/3 162 285 (10 ^{-6,2})	10 ^{-5,7}	6,3	5/10
			10 ⁻⁶	3,1	9/10
			10 ^{-5,48}	14	1/5
Formolat	120 zile	1/4 216 000 (10 ^{-6,22})	10 ^{-5,7}	8,4	2/5
			10 ⁻⁶	4,2	4/5
			10 ⁻⁵	6,8	2/10
	Proaspăt	1/6 813 000 (10 ^{-6,5})	10 ^{-5,48}	2,2	6/10

Acest tabel arată de asemenea numărul animalelor din cele 4 experiențe realizate, numărul de LD₅₀ administrate în inocularea de probă pe cale intracerebrală, precum și numărul animalelor care au supraviețuit.

Experiențele au arătat că virusul herpetic, sub formă de suspensie cerebrală virulentă (creier de șoarece), tratat cu AgNO₃ 0,25%₁₀₀, se transformă într-un vaccin eficient pentru imunizarea șoarecilor. Cea mai bună cale de imunizare este calea intraperitoneală.

Un al doilea grup de 4 experiențe înscrise în tabelul nr. 26 (exp. 5, 6, 7 și 8) a confirmat toate aceste rezultate. Tulpina de virus herpetic

întrebuințată în aceste experiențe a fost întotdeauna tulpina „Paris”. În experiențele 6, 7 și 8, vaccinul a fost preparat în aceleași condiții ca pentru

Tabelul nr. 25

Experiențe arătând rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrale) la șoareci imunizați cu vaccinul antiherpetic „argintat”

Nr. ex- perienței	Numărul șoarecilor vaccinați	Calea de injectare a vaccinului	Numărul de injecții de vaccin	LD ₅₀ inoculate intracerebral	Șoareci supra- viețuitori
1	10	Intraperitoneală	3 la 3 zile interval	100	4/10
	10			50	7/10
2	10	„	6 la 2 zile interval	100	4/10
	10			50	5/10
3	10	Intramusculară	3 la 3 zile interval	100	0/10
	10			50	2/10
4	10	subcutană	3 la 3 zile interval	100	2/10
	10			50	2/10

Toți matorii inoculați cu 50 sau 100 LD₅₀ au murit.

1 LD₅₀ = 10^{-4,215} = 1/16 400.

Tabelul nr. 26

Experiențe arătând rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrale) la șoareci imunizați cu vaccinul antiherpetic „argintat”

Nr. ex- perienței	Numărul șoarecilor vaccinați	Calea de injectare a vaccinului	Numărul de injecții de vaccin	LD ₅₀ inoculate intracerebral	Șoareci supra- viețuitori
5 (vaccin culturi celulare)	13	intraperitoneală	3 la 3 zile interval	50	9/13
	13			10	11/13
6	10	„	3 la 3 zile interval	50	7/10
	10			10	8/10
7	10	„	6 la 2 zile interval	50	6/10
	10			10	6/10
8	5	subcutană	3 la 3 zile interval	50	1/5
	5			10	2/5

Toți șoarecii matorii inoculați cu 10 sau cu 50 LD₅₀ au murit.

1 LD₅₀ = 10^{-4,215} = 1/16 400.

primele 4 prezentate în tabelul nr. 25, adică s-a folosit substanță cerebrală virulentă de șoarece mort de encefalită herpetică experimentală, triturată și inactivată cu ajutorul soluției de nitrat de argint. Concentrația acestui vaccin în sare de argint a fost de 0,25% și a substanței cerebrale virulente de 1/10.

În experiența 5, pentru prepararea vaccinului s-au întrebuințat culturi *in vitro* de virus herpetic pe celule embrionare umane. Mediul lichid al acestor culturi era constituit din soluție Hanks și hidrolizat de lactalbumină. După obținerea efectului citopatogen, s-a centrifugat cultura și lichidul superficial a fost amestecat cu soluția de azotat de argint în aceleași proporții ca pentru trituratul de creier virulent de șoarece.

Pentru imunizarea șoarecilor s-au administrat injecții de vaccin de câte 0,25 ml. Numărul șoarecilor imunizați, numărul injecțiilor imunizante, ritmul acestor injecții, calea de introducere a vaccinului în organism, ca și rezultatele inoculării de probă — cu virus proaspăt introdus pe cale cerebrală — sunt indicate în tabelul nr. 26.

*În concluzie, toate aceste experiențe pun în valoare acțiunea imunizantă, foarte eficientă, a vaccinului antiherpetic „argintat”. Acest vaccin, conținând 1/10 substanță cerebrală virulentă provenind de la șoareci morți de encefalită herpetică experimentală sau 1/10 lichid de cultură *in vitro* a virusului pe celule embrionare umane și 0,25% azotat de argint, prezintă maximul puterii sale imunogene atunci când este administrat în 3 injecții de câte 0,25 ml la 3 zile interval, pe cale intraperitoneală. Vaccinul preparat cu virus cultivat *in vitro* pare încă mai activ decât cel constituit din substanță cerebrală de șoarece mort în urma herpesului cerebral experimental.*

4. ÎNCERCĂRI DE IMUNIZARE CU VIRUS „ARGINTAT” ÎN GRIPA EXPERIMENTALĂ A ȘOARECELUI

Pentru prepararea vaccinului antigripal „metalizat”, s-au utilizat culturi de virus gripal de tip A în lichidul alantoidian al ouălor de găină embrionate. Titrul hemaglutinant al acestui lichid era de 1/320. Lichidul, bogat în virus, a fost amestecat cu un volum egal de soluție de AgNO₃ 1%. Amestecul a fost centrifugat după 24 de ore de păstrare la temperatura camerei. Sedimentul a fost suspendat în soluție cloruro-sodică izotonică în jumătate din volumul de lichid prelevat. În momentul utilizării acestui vaccin, s-a dublat volumul cu soluție cloruro-sodică izotonică, readucându-l astfel la volumul inițial.

Întreaga experimentație, făcută în laboratorul nostru de Cen-Tin-Huai, a fost realizată pe șoareci. Calea de introducere a vaccinului în organismul animalelor a fost: intraperitoneală, subcutanată, intranasală sau intramusculară.

Numărul și ritmul injecțiilor imunizante, calea de administrare a vaccinului ca și rezultatele inoculărilor de probă sunt indicate în tabelul nr. 27. Se constată că virusul gripal cultivat în lichidul amniotic al ouăi de găină embrionat, tratat cu azotat de argint, se transformă în vaccin imunogen pentru șoarecele de experiență.

Cinci alte experiențe, realizate cu același vaccin, au dat rezultate asemănătoare, așa cum arată tabelul nr. 28.

Tabelul nr. 27

Experiențe privind rezultatele inoculărilor de probă (intranazale) la șoareci imunizați cu vaccin antigripal „argintat”

Vaccinul folosit	Nr. experiențe	Numărul animalelor vaccinate	Calea de inoculare a vaccinului	Numărul injecțiilor de vaccin	LD ₅₀ inoculate	Sorceli supraviețuitori
argintat	1	5	intrapertoneală	6 la 2 zile interval	50	4/5
		5			12,5	5/5
	2	5	subcutanată	3 la 3 zile interval	50	4/5
		5			12,5	5/5
	3	5	intranazală	3 la 3 zile interval	50	3/5
		5			12,5	3/5
formolat*	4	5	intramusculară	3 la 3 zile interval	50	5/5
		5			12,5	5/5
	5	5	subcutanată	2 la 5 zile interval	50	5/5

Toți mameții inoculați cu 50 LD₅₀ au murit

1 LD₅₀ = 10^{-2,4} = 1/250.

* Ovovaccinul formativ 0,25/100, preparat în mod curent la Institutul de Infamicrobiologie al Academiei R.P.R.

Tabelul nr. 28

Experiențe privind rezultatele inoculărilor de probă (intranazale) la șoareci imunizați cu vaccin antigripal „argintat”

Vaccinul folosit	Nr. experiențe	Numărul animalelor vaccinate	Calea de inoculare a vaccinului	Numărul injecțiilor de vaccin	LD ₅₀ inoculate	Sorceli supraviețuitori
argintat	6	12	intrapertoneală	3 la 3 zile interval	50	12/12
	7	12			50	11/12
	8	12	subcutanată	3 la 3 zile interval	50	11/12
	9	10			50	10/10
	10	10	intranazală	III-IV picături o dată	50	8/10
	Martori	10			50	2/10

1 LD₅₀ pe cale nazală = 10^{-2,4} = 1/250.

Rezultatele acestor din urmă experiențe confirmă din plin concluziile trase din experiențele ce au precedat: vaccinul antigripal „argintat” are o marcată putere imunizantă împotriva virusului gripal proaspăt inoculat pe cale intranasală la șoareci. La aceste animale, vaccinul își dovedește maximul de activitate imunizantă atunci când este injectat de 3 ori, la 3 zile interval, pe cale intraperitoneală.

5. EXPERIENȚE DE VACCINARE ÎN ORNITOZĂ CU AJUTORUL VIRUSULUI-VACCIN „ARGINTAT”

Cercetările făcute în 1958 de Sărățeanu, Opreșcu-Lissievici și N. Drăgănescu (59) au avut ca rezultat izolarea și identificarea în țara noastră a unui virus ornitozic, în cursul unei epizootii apărute într-o crescătorie de rațe. Ulterior, Sărățeanu și colaboratorii au reușit să izoleze alte 8 tulpini ale aceluiași virus, de la rațe, găște și curcani (60) și în ultimul timp și de la om. Prin reacția Weil-Felix (9), cit și prin fixarea complementului (6) (7), s-a pus în ultimii ani în spitalele noastre diagnosticul de ornitoză la unii bolnavi cu pneumonie virală.

În Institutul de Infamicrobiologie s-a făcut recent o serie de cercetări privind aceste virusuri ornitozice (61) (62) (63) (64) (65).

Interesul produs de problema psittacozei-ornitozei în R.P.R. este justificat de prezența, în momentul actual, a maladiei în țară și de existența sa în diferite țări, la om (2) (21) (41) (86) (33) (33), la păsări (23) (34) (16) (26), precum și la diverse specii animale (71) (3) (51) (52) (27) (78).

Am studiat acțiunea unor vaccinuri „argintate” în ornitoza experimentală a șoarecelui, în colaborare cu Sărățeanu, Nastac și Cen-Tin-Huai.

Vaccinul a fost preparat în trei feluri:

a) cu virus provenind din suspensiile de mojarat cu nisip marin ale plămnilor de șoareci morți în urma maladiei experimentale conferită pe cale nazală;

b) cu virus cultivat pe membrana corioalantoidiană a embrionului de găină și

c) cu virus cultivat *in vivo* (ou embrionat) și apoi *in vitro* (fragmente de membrană corioalantoidiană în mediu lichid adecvat), după metoda lui Shindarov (64).

Vaccinul din plămni virulenți de șoareci a fost preparat după cum urmează: o suspensie 1/5 de plămni în apă distilată, amestecată cu un volum egal de soluție de azotat de argint în concentrația dorită, este păstrată 24 de ore la temperatura camerei și la întuneric, fiind agitată de 3-4 ori; vaccinul astfel obținut este ținut la +4°. În momentul întrebunțării, acest vaccin este izotonizat prin adăugarea unui volum egal dintr-o soluție 18% de NaCl. Deși s-a făcut această diluție dublă pentru izotonizare, concentrația în sare de argint a vaccinului este considerată ca jumătate din concentrația soluției de sare amestecată cu suspensia de plămni; dacă suspensia de țesut este amestecată cu un volum egal de soluție de argint 3%/100, vaccinul este considerat cu 1,5%/100 azotat de argint.

La vaccinul cu virus cultivat pe membrana corioalantoidiană, se amestecă o suspensie 1/5 de membrană bine triturată cu nisip în apă distilată, cu un volum egal de soluție de sare de argint. După 24 de ore de păstrare la temperatura camerei, volumul amestecului se dublează cu o soluție 18‰ de NaCl.

Pentru prepararea vaccinului cu virus cultivat după tehnica lui Shindarov (întîi *in vivo*, după aceea *in vitro*) se amestecă supernatantul culturii de țesut ușor centrifugat, cu un volum egal de soluție de azotat de argint. În continuare, ca și pentru vaccinurile precedente, se dublează volumul vaccinului prin izotonizare cu NaCl.

O primă experiență pe șoareci făcută cu vaccinuri din suspensii de plămîni de șoareci infectați, „argintate” 3‰, 6‰, 10‰ și 14‰ a dat rezultate negative din cauza numărului prea mare de LD₅₀ folosite în inocularea intranasală de probă. Această inoculare a fost făcută 20 de zile după cele două injecții intramusculare vaccinante, de respectiv 0,2 și 0,4 ml vaccin, la 7 zile interval.

O a doua experiență similară a fost realizată cu un vaccin pulmonar „argintat” 1,5‰, 3‰, 5‰ și 7‰ vaccin făcut cu tulpina „Cean” (rață) trecută pe șoareci. Inocularea de probă a fost făcută pe cale intranasală (3—4 picături), cu 10 LD₅₀ de virus proaspăt. S-a imunizat în același timp un lot de 6 șoareci cu vaccinul format 5‰, pentru a compara acțiunea sa imunogenă cu aceea a vaccinurilor „argintate”. Rezultatele acestor experiențe sînt date în tabelul nr. 29.

Tabelul nr. 29

Experiențe arătînd rezultatele inoculărilor intranasale de probă la șoareci imunizați cu vaccinul „argintat” sau cu vaccinul format

Vaccin utilizat	Concentrația inactivantului	Calea de injectare a vaccinului	Număr de injecții cu vaccin	LD ₅₀ inoculate pe cale nazală după 20 zile	Șoareci supraviețuitori
argintat	AgNO ₃ 1,5‰	Intramusculară	1-a, 0,2 ml; după 7 zile, 0,4 ml	10	6/8
"	" 3‰	"	"	10	6/10
"	" 5‰	"	"	10	6/10
"	" 7‰	"	"	10	2/10
format	format 5‰	"	"	10	2/6

Un mare număr de mîrtori inoculați pe cale nazală cu 10 LD₅₀ virus proaspăt au dat o mortalitate de 87—90%.

Se constată că azotatul de argint se pretează bine la prepararea vaccinurilor inactivate antiornitozice. Vaccinurile „argintate” sînt mai active decît vaccinurile formolate. Cel mai bun dintre vaccinurile „argin-

tate” s-a dovedit a fi cel preparat cu 1,5‰ azotat de argint. Vaccinurile cu 3‰ și 5‰ săruri de argint s-au dovedit a fi mai active decît vaccinul format.

Trebuie remarcate că între șoarecii imunizați cu vaccinul cu AgNO₃ 1,5‰ și care au supraviețuit inoculării de probă, s-au găsit animale purtătoare de virus ornitozic în stare latentă, ceea ce ne-a determinat să consi-

Tabelul nr. 30

Experiențe arătînd rezultatele inoculărilor intranasale de probă la șoareci imunizați cu ovacvacin „argintat” sau cu ovacvacin format

Vaccin utilizat	Concentrația inactivantului	Calea de injectare a vaccinului	Număr de injecții cu vaccin	LD ₅₀ inoculate pe cale nazală după 20 zile	Șoareci supraviețuitori
argintat	AgNO ₃ 1,5‰	Intramusculară	1-a, 0,2 ml; după 7 zile, 0,4 ml	10	2/6
"	" 3‰	"	"	10	2/6
"	" 5‰	"	"	10	4/8
format	format 5‰	"	"	10	8/10

Mîrtorii s-au comportat ca și în experiența precedentă.

1 LD₅₀ = 10^{-5.4} = 1/250 000.

derăm vaccinul 3‰ ca cel mai indicat pentru vaccinare. Acest fapt arată, de asemenea, că virusul ornitozic este mai rezistent la acțiunea inactivantă a ionilor de argint decît virusul rabic, herpetic sau gripal.

Experiența de imunizare, făcută cu virusul cultivat pe membranele corioalantoidiene după tehnica menționată mai sus, a dat rezultate mai puțin satisfăcătoare decît precedentă. Virusul utilizat a fost tulpina T (gîscă) trecută în serie pe șoareci și apoi pe ouă embrionate. În același timp, s-a folosit un vaccin format, preparat tot cu virusul cultivat în oul embrionat.

Experiența este consemnată în tabelul nr. 30.

Cantitatea de antigen cuprinsă în aceste vaccinuri „argintate” era prea redusă pentru a produce un vaccin bun.

Încă mai puțin eficace s-au dovedit, în alte două experiențe, vaccinurile „argintate” 2‰ și 4‰ preparate cu virusul ornitozic cultivat după tehnica lui Shindarov. Una din aceste experiențe a fost făcută cu tulpina 6 Be, cealaltă cu tulpina T (gîscă).

În a șasea experiență, făcută cu tulpina S (rață) pasată pe șoareci, am folosit vaccinuri preparate cu plămîni virulenți de șoareci, soluții de AgNO₃ 3‰, 5‰ și 5‰ și un adjuvant. Acest din urmă vaccin, preparat în același fel ca celelalte două, a fost folosit asociat în părți egale cu un

amestec de uleiuri minerale „Bayol” și „Arlacel” : 10 părți vaccin, 1 parte „Bayol” și 9 părți „Arlacel”.

Concomitent cu cele trei vaccinuri „argintate”, injectate la 3 loturi de șoareci, s-a injectat un al patrulea lot cu vaccinul format.

Ansamblul acestei experiențe este redat în tabelul nr. 31.

Tabelul nr. 31

Experiență privind rezultatele inoculării intranasale de probă, la șoareci imunizați cu vaccinul pulmonar „argintat” sau format

Vaccin utilizat	Concentrația inactivantului	Calea de injectare a vaccinului	Număr de injecții cu vaccin	LD ₅₀ inoculate pe cale nazală după 30 zile	Șoareci supraviețuitori
argintat	AgNO ₃ 3 ⁰ / ₁₀₀	Intramusculară	1-a, 0,2 ml; după 7 zile, 0,4 ml	10	6/10
„	„ 5 ⁰ / ₁₀₀	„	„	10	5/10
+adjuvant	„ 5 ⁰ / ₁₀₀	„	„	10	7/10
format	formol 5 ⁰ / ₁₀₀	„	„	10	5/10

Șoarecii martori s-au comportat ca în experiențele precedente.
LD₅₀ = 10⁴ - 1/1 000 000

O dată mai mult se constată că vaccinurile „argintate”, administrate pe cale intramusculară în 2 injecții, la 7 zile interval, prezintă o activitate imunogenă mai intensă decât vaccinul format, administrat în același fel. Concentrația vaccinului în AgNO₃ 5⁰/₁₀₀ este mai puțin activă decât aceea de 3⁰/₁₀₀; totuși, acțiunea imunizantă a vaccinului „argintat” 5⁰/₁₀₀ este crescută de adjuvantul uleios folosit de noi.

În sfârșit, a șaptea și ultima experiență de imunizare a fost făcută cu un vaccin pulmonar de șoarece (tulpina T giscă, pasată pe șoarece),

Tabelul nr. 32

Rezultatele inoculării intranasale de probă la șoareci imunizați pe cale nazală cu un vaccin pulmonar „argintat” 4⁰/₁₀₀

Număr de șoareci	Calea de imunizare	Inocularea de probă	LD ₅₀ inoculate de probă	Șoareci supraviețuitori
10	nazală, o singură dată	nazală, III-IV picături	10	8/10

Martorii au murit după numărul de zile obișnuit.

„argintat” 4⁰/₁₀₀ administrat într-o singură doză pe cale intranasală la 10 șoareci. După cum s-a procedat în unele experiențe descrise în această lucrare, excesul de ioni de argint a fost îndepărtat din vaccin. Această experiență este redată în tabelul nr. 32.

Din această experiență rezultă că vaccinul antiornizotic 4⁰/₁₀₀ administrat la șoareci într-o singură doză pe cale nazală, imunizează bine aceste animale față de 10 doze letale de virus proaspăt, inoculate 20 de zile după injecția imunizantă, pe cale nazală.

În concluzie, vaccinul antiornizotic „argintat” posedă o putere imunogenă evidentă; sub forma de suspensie de pământ de șoarece mort în urma maladiei experimentale, „argintat” 3⁰/₁₀₀ - 4⁰/₁₀₀ el imunizează bine șoarecii la care este administrat de 2 ori în injecții intramusculare sau o singură dată pe cale nazală.

Acest vaccin este mai activ decât vaccinul format.

III. VACCINURI „METALIZATE” CU CUPRU

După cum am arătat la începutul acestei expunerii, experiențele de electrodializă ale lui Cl. Nicolau și Drăgănescu au arătat că anumite metale grele, Au, Ag, Cu și Pt, în forma lor ionică, au o acțiune inactivantă asupra unor virusuri ca cel gripal, poliomieltic de tip Lansing și cel al maladiei lui Anjeszky (43).

După ce am studiat transformarea anumitor virusuri (turbare, encefalită, herpes, gripă, ornitoză) în vaccinuri, sub influența ionilor de argint, ne-am întors la cupru se comportă în același fel.

Am folosit două săruri solubile de cupru: azotatul de cupru și clorura de cupru.

Prima sare utilizată a fost azotatul de cupru, în soluție de 0,2%, 0,1%, 0,05%, 0,025% și 0,0125%.

Ca și pentru primele cercetări asupra acțiunii inactivante a sărurilor de argint față de virusul rabie, am făcut suspensii 1/10 de creier de iepure mort de turbare cu virus fix, în soluțiile de cupru sus-menționate. Suspensiile tratate cu cupru au fost păstrate timp de 24 de ore la temperatura

Tabelul nr. 33

Acțiunea asupra șoarecilor inoculați pe cale cerebrală, a vaccinurilor tratate cu cupru, cu concentrații diferite de azotat de cupru

Număr de șoareci	Concentrația vaccinului în azotat de Cu	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori
3	2 ⁰ / ₁₀₀	0	3
3	1 ⁰ / ₁₀₀	0	3
3	0,5 ⁰ / ₁₀₀	0	3
3	0,25 ⁰ / ₁₀₀	3	0
3	0,125 ⁰ / ₁₀₀	3	0

camerei și la întuneric, fiind agitate din când în când. Apoi, pentru a le izotona, li s-a adăugat câte un volum egal de soluție de NaCl 18⁰/₁₀₀.

Diluate 1/5 în soluție cloruro-sodică izotonică în momentul întrebuițării, aceste vaccinuri au fost testate în privința acțiunii lor patogene pe șoareci pe cale cerebrală, așa cum reiese din tabelul nr. 33.

Rezultă că vaccinurile antirabice metalizate cu azotat de cupru $20/100$, $15/100$ și $0,59/100$ nu sînt patogene, chiar cînd sînt inoculate la șoarece pe calea cea mai severă, calea intracerebrală.

În continuare, am preparat în aceleași condiții, un vaccin antirabic cu azotat de cupru $0,69/100$, pe care l-am utilizat pentru imunizarea șoare-

Tabelul nr. 34

Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrali) la șoareci imunizați cu vaccinul conținând azotat de cupru $0,69/100$

Număr de șoareci	Diluția virusului proaspăt	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
10	$10^{-2,7}$	4	6	632,5
10	10^{-3}	4	6	316,2
10	$10^{-3,48}$	1	9	105,4
10	$10^{-3,7}$	1	9	63,2
10	10^{-4}	0	10	31,6

1 LD₅₀ = $10^{-5,5}$ = 1/316 șoa.

cilor. Șase injecții vaccinate de câte 0,25 ml vaccin au fost făcute în cavitatea peritoneală a animalelor, fiecare injecție la 2 zile după precedenta. În sfîrșit, 2 zile după ultima vaccinare, șoarecilor li s-a făcut inocularea de probă cu virus rabie fix, proaspăt, pe cale cerebrală.

Tabelul nr. 34 prezintă rezultatul acestei experiențe.

Vaccinul s-a dovedit foarte activ: toți 10 șoareci imunizați și inoculați cu 31 LD₅₀ au rezistat inoculării de probă care a omorît toți martorii.

Tabelul nr. 35

Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrali) la șoareci imunizați cu vaccin cu $0,69/100$ azotat de cupru, vaccin păstrat 45 de zile la $+4^{\circ}$

Număr de șoareci	Diluția virusului proaspăt	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
8	$10^{-2,7}$	8	0	200
8	10^{-3}	7	1	100
8	$10^{-3,48}$	6	2	33,3
8	$10^{-3,7}$	5	3	20
8	10^{-4}	0	8	10

1 LD₅₀ = 10^{-5} = 1/100 șoa.

Același vaccin, păstrat 45 și 75 de zile la $+4^{\circ}$, a fost din nou testat pe șoareci; planul acestor experiențe a fost același ca pentru experiența precedentă; rezultatele obținute figurează în tabelele nr. 35 și nr. 36.

Se constată că vaccinul antirabic preparat cu $0,69/100$ azotat de cupru conservă proprietățile sale imunogene dacă este păstrat 45 și chiar 75 de zile la $+4^{\circ}$. Totuși, după 75 de zile, eficacitatea sa este ușor scăzută.

O altă sare de cupru, utilizată în experiențele noastre de transformare a virusului rabie fix în vaccin, a fost clorura de cupru.

Tabelul nr. 36

Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrali) la șoareci imunizați cu vaccin cu $0,69/100$ azotat de cupru, păstrat 75 de zile la $+4^{\circ}$

Număr de șoareci	Diluția virusului proaspăt	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
6	$10^{-2,7}$	6	0	417,1
6	10^{-3}	5	1	208,5
6	$10^{-3,48}$	4	2	69,5
6	$10^{-3,7}$	3	3	41,7
6	10^{-4}	0	6	20,8

LD₅₀ = $10^{-5,31}$ = 1/208 573.

După determinarea concentrației adecvate a acestei sări pentru a face virusul nepatogen față de șoarecele inoculat intracerebral, s-a ales pentru prepararea vaccinului soluția $0,59/100$ de CuCl_2 .

Acest vaccin a fost preparat în același mod ca și cel cu azotat de cupru, iar imunizarea șoarecilor a fost efectuată după aceeași schemă ca a ultimelor trei experiențe anterioare (6 injecții intraperitoneale de 0,25 ml, la un interval de 2 zile).

Inoculările de probă au fost făcute pe cale intracerebrală, cu diluții de virus fix proaspăt, 2 zile după ultima injecție vaccinantă.

Tabelul nr. 37 prezintă rezultatele uneia din aceste experiențe făcută cu vaccin datînd de 9 zile.

Tabelul nr. 37

Rezultatele inoculărilor de probă (intracerebrali) la șoareci imunizați cu vaccin preparat cu $0,59/100$ CuCl_2 , păstrat 9 zile la $+4^{\circ}$

Număr de șoareci	Diluția virusului proaspăt	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
6	$10^{-2,7}$	2	4	632,5
6	10^{-3}	1	5	316,2
6	$10^{-3,48}$	1	5	105,4
6	$10^{-3,7}$	1	5	63,2
6	10^{-4}	0	6	31,6

1 LD₅₀ = $10^{-5,5}$ = 1/316 226.

Virusul rabie inactivat cu ajutorul unei soluții cu $0,59/100$ CuCl_2 constituie un vaccin cu o eficacitate cel puțin egală cu aceea a vaccinului similar, preparat cu ajutorul soluției cu $0,69/100$ azotat de cupru.

Totuși, după păstrarea timp de 30 de zile la $+4^{\circ}$, activitatea imunogenă a vaccinului cu clorură de cupru scade mai repede decît cea a vacci-

nului cu azotatul aceluiași metal, după cum se poate constata din experiența arătată în tabelul nr. 38.

Tabelul nr. 38

Rezultate inoculărilor de probă (intracerebrale) la șoareci (inuzanți) cu vaccin preparat cu 0,5% Cu 41, păstrat 30 de zile la +4°

Număr de șoareci	Dozajul virusului proaspăt	Șoareci morți	Șoareci supraviețuitori	LD ₅₀
8	10 ^{-5,7}	8	0	200
8	10 ^{-5,2}	8	0	100
8	10 ^{-3,48}	6	2	33,3
8	10 ^{-3,7}	6	2	20
8	10 ⁻⁴	4	4	10

1 LD₅₀ = 10⁻⁴ = 1/100 000.

Este posibil că îndepărtarea excesului de ioni de cupru din aceste două vaccinuri antirabice preparate cu soluții de săruri de cupru, așa după cum am procedat cu unele vaccinuri „argintate”, ar putea ameliora mult durabilitatea lor.

În orice caz, se poate conchide că ionii de cupru atenuază virusul rabic la fel de bine ca cei de argint și transformă suspensiile de virus rabic în vaccinuri antirabice eficiente.

CONCLUZII GENERALE

- 1) Cu vaccinurile noastre „metalizate” și prin utilizarea ionilor metalelor grele, se deschide o nouă cale în prepararea vaccinurilor atenuate antivirale.
- 2) Activitatea imunogenă a vaccinului antirabice preparat cu 1,5% azotat de argint este foarte intensă, atât la șoarecii, cât și la iepurii de experiență.
- 3) Prin eliminarea excesului de ioni metalici din acest vaccin „metalizat” se obține un vaccin antirabice mai activ decât vaccinul Fermi și care își păstrează activitatea imunogenă cel puțin timp de 3 luni.
- 4) În vaccinul antirabice „argintat”, virusul este supus unei atenuări ireversibile.
- 5) Acest vaccin, preparat cu sare de argint radioactiv ($Ag^{110}NO_3$), permite studiarea migrării virusului-vaccin în organismul animal și se pretează la studiul mecanismului imunității tisulare, care caracterizează virozele.
- 6) Virusul encefalitei de primăvară-vară (de căpușă) sub formă de mojarat de creier de șoarece mort în urma bolii experimentale, suspendat într-o soluție de $AgNO_3$ 1,5%, păstrat 44 de ore la 37°, este transformat în vaccin antiencefalic care imunizează bine șoarecele contra virusului omolog.
- 7) Vaccinul antiencefalic „metalizat” este mult mai eficient decât vaccinul formolat.

8) Comparând activitatea imunogenă a vaccinului formolat proaspăt, chiar cu vaccinul „argintat” păstrat 120 de zile la +4°, se constată superioritatea evidentă a acestuia din urmă.

9) Am pus în evidență o puternică acțiune imunizantă a vaccinului antierpetic „argintat”.

10) Acest vaccin a fost preparat fie cu 1/10 substanță cerebrală de șoarece morți în urma encefalitei herpetică experimentale, fie cu lichid de cultură *in vitro* a virusului herpetic pe celule embrionare umane. Concentrația optimă a azotatului de argint din aceste vaccinuri este de 0,25%.

11) Vaccinul antierpetic „argintat”, conținând virus cultivat *in vitro*, este mai activ decât cel preparat din substanța cerebrală a șoarecilor morți de encefalită herpetică experimentală.

12) Vaccinul antigripal, preparat din lichidul alantoidian al culturilor în ouă de găină embrionate și 0,5% azotat de argint, administrat pe cale peritoneală, intramusculară, subcutanată sau intranasală, imunizează bine șoarecii contra virusului proaspăt inoculat pe cale intranasală.

13) Totuși, maximul de activitate a vaccinului antigripal „argintat” se constată atunci când animalele sînt imunizate pe cale intraperitoneală.

14) Vaccinul antiornitozic „argintat” posedă o putere imunogenă evidentă.

15) Sub forma de suspensie de plămîni de șoarece mort de ornitoză experimentală „argintat” 3% sau 4%, vaccinul imunizează foarte bine șoarecii la care este administrat de 2 ori în injecții musculare sau o singură dată pe cale nazală.

16) Acest vaccin, mai activ decât cele preparate din culturi de virus în ouă embrionate sau din culturi efectuate după metoda Shindarov (*in vivo* și *in vitro*) este de asemenea mult mai eficient decât vaccinul formolat.

17) Vaccinul antirabice tratat cu cupru este tot atât de activ ca și vaccinul antirabice „argintat”.

18) Suspendat în soluții de azotat de cupru 0,6% sau de clorură de cupru 0,5%, mojaratul de creier de iepure mort în urma turbării cu virus fix se transformă în vaccin foarte activ.

19) Vaccinul antirabice preparat cu clorură de cupru 0,5% pare mai activ decât cel preparat cu azotat de cupru 0,6%.

20) Totuși, acesta din urmă păstrează un timp mai îndelungat proprietățile sale imunizante pentru șoarece.

МЕТАЛЛИЗИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ (СЕРЕБРО, МЕДЬ)

НОВЫЙ МЕТОД ПРИГОТОВЛЕНИЯ МЕТАЛЛИЗИРОВАННЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ ВЕЩЕСТВА, КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ПРОКАЗЫ, ГРИППА И ОРНИТОЗА

РЕЗЮМЕ

Металлизированные вакцины и применение ионов тяжелых металлов открывают новые перспективы в области применения антивиральных аттенуированных вакцин.

Иммуногенная активность антирабической вакцины, приготовленной с помощью 1,5% азотно-кислого серебра, оказалась весьма интенсивной как у мышей, так и у подопытных кроликов.

Посредством удаления избытка металлических ионов из этой „металлизированной“ вакцины получается более активная антирабическая вакцина, чем вакцина Ферми, и притом сохраняющая иммуногенную активность по крайней мере в течение 3 месяцев.

При приготовлении „посеребренной“ антирабической вакцины вирус подвергается неовратимому ослаблению своей вирулентности. Указанный вирус, приготовленный с помощью радиоактивной серебряной соли ($Ag^{110}NO_3$) дает возможность изучения перемещения вирусной вакцины в живом организме и позволяет подвергнуть исследованию механизм тканевого иммунитета, характеризующего вирусные заболевания.

Вирус *весенне-летнего энцефалита* (называемого также клещевым) в виде размельченного в ступке мозга мыши, павшей вследствие энцефалитического заболевания, взвешенный в 1,5% раствора азотно-кислого серебра, сохраняемый в течение 44 часов при температуре 37°, превращается в вакцину против энцефалита, хорошо иммунизирующую мышей в отношении гомологического вируса.

„Металлизированная“ вакцина против энцефалита значительно более эффективна, чем вакцина, подвергнутая аттенуированию при помощи формалина.

Сравнивая иммуногенную активность свежей формалиновой вакцины даже с посеребренной вакциной, сохранившейся в течение 120 дней при температуре + 4°, отмечается явное преимущество последней.

Нам удалось выявить интенсивное иммунизирующее действие посеребренной вакцины против герпеса.

Эта вакцина приготавливалась с 1/10 частью головного мозга мышей, павших вследствие экспериментального герпетического энцефалита или с культуральной жидкостью *in vitro* герпетического вируса на клетках человеческого эмбриона. Оптимальная концентрация азотно-кислого серебра указанных вакцин равняется 0,25%.

„Посеребренная“ вакцина, содержащая вирус, культивируемый *in vitro*, более активна, чем вакцина, приготовленная из мозгового вещества мышей, павших вследствие экспериментального герпетического энцефалита.

Противогриппозная вакцина, приготовленная из аллантаической жидкости развивающихся куриных эмбрионов, посеребренная 0,5% азотно-кислым серебром, введенная внутривнутренним, внутримышечным, подкожным или интраназальным путем, хорошо иммунизирует мышей против свежее инокулированного вируса интраназальным путем.

Все же максимальная активность антигриппозной посеребренной вакцины отмечается в случаях, когда животное иммунизируется внутривнутренним путем.

„Посеребренная“ вакцина против *орнитоза* обладает явным иммуногенным действием.

В виде легочной взвеси мышей, павших от экспериментального орнитоза, 3% или 4% „посеребренная“ вакцина иммунизирует в высокой степени мышей при повторном введении посредством внутримышечных инъекций или при единственном введении интраназальным путем.

Эта вакцина более активна, чем вакцины, приготовленные на вирусных культурах, развивающихся куриных эмбрионов или на культурах, произведенных по методу Шиндарова (*in vitro* и *in vivo*); она также более эффективна, чем формалиновая вакцина.

Антирабическая вакцина, подвергнутая действию свинца, столь же активна как посеребренная антирабическая вакцина.

Размельченный мозг кроликов, павших вследствие бешенства, вызванного фиксированным вирусом, взвешенный в 0,6% азотно-кислого раствора свинца или 0,5% хлористого свинца, превращается в весьма активную вакцину.

Антирабическая вакцина, приготовленная с помощью 0,5% хлористого свинца, по-видимому, более активна, чем вакцина, приготовленная посредством 0,6% азотно-кислого свинца.

Все же последние сохраняют более продолжительное время свои иммунизирующие свойства в отношении кроликов.

VACCINS MÉTALLISÉS (ARGENT, CUIVRE)

NOUVELLE MÉTHODE DE PRÉPARATION DES VACCINS ATTÉNUÉS,
CONTRE LA RAGE, L'ENCÉPHALITE À TIQUES, L'HERPÈS,
LA GRIPPE ET L'ORNITHOSE

RÉSUMÉ

Avec les vaccins «métallisés» et l'utilisation des ions des métaux lourds, une nouvelle voie de préparation des vaccins atténués antiviraux est ouverte.

L'activité immunogène du vaccin *antirabique*, préparé avec 1,5% d'azotate d'argent, est très intense, tant chez les souris que chez les lapins d'expérience.

L'excès d'ions métalliques de ce vaccin «métallisé» étant éliminé, on obtient un vaccin antirabique plus actif que celui de Fermi, et qui garde son activité pendant au moins trois mois.

Au sein du vaccin antirabique «argenté», le virus est soumis à une atténuation irréversible.

Ce même vaccin, préparé avec un sel d'argent radio-actif ($Ag^{110}NO_3$) permet d'étudier la migration du virus-vaccin dans l'organisme animal et se prête à l'étude du mécanisme de l'immunité tissulaire qui caractérise les viroses.

Le virus de l'encéphalite printano-estivale (à tiques), sous forme de broyat de cerveau de souris morte de la maladie expérimentale, en suspension dans une solution à 1,5% AgNO₃ gardé 44 h à 37°, est transformé en vaccin antienéphalitique, qui immunise bien la souris contre le virus homologue.

Le vaccin antienéphalitique « métallisé » est de beaucoup plus efficace que le virus formolé.

En comparant l'activité immunogène du vaccin formolé frais, avec celle du vaccin « argenté » même gardé pendant 120 jours à 44°, on constate l'évidente supériorité de ce dernier.

L'auteur a établi la puissante action immunisante du vaccin antienéphalitique « argenté ».

Ce vaccin a été préparé soit avec 1/10 substance cérébrale de souris morte d'encéphalite herpétique expérimentale, soit à l'aide du liquide de culture *in vitro* du virus herpétique sur des cellules embryonnaires humaines. La concentration optimale de l'azotate d'argent dans ces vaccins est de 0,25%.

Le vaccin « argenté », préparé avec du virus cultivé *in vitro*, est plus actif que celui obtenu à partir de la substance cérébrale de souris morte d'encéphalite herpétique expérimentale.

Le vaccin antigrippal préparé à partir du liquide allantoïdien des cultures dans l'œuf de poule embryonné, et renfermant 0,5% d'azotate d'argent, administré par voie péritonéale, intramusculaire, sous-cutanée, ou intranasale, immunise bien les souris contre le virus frais inoculé par voie intranasale.

Toutefois, le maximum d'activité du vaccin antigrippal « argenté » s'exerce lorsque les animaux sont immunisés par voie intrapéritonéale. Le vaccin antiornithosique « argenté » possède un pouvoir immunogène manifeste.

Sous forme de suspension de poumon de souris morte d'ornithose expérimentale, « argenté » à 3% ou 4%, ce vaccin immunise très bien les souris auxquelles on l'administre par 2 fois, en injections musculaires, ou en une seule fois, par voie nasale.

Ce vaccin, plus actif que ceux préparés à partir des cultures de virus dans l'œuf embryonné ou des cultures effectuées par la méthode de Shindarov (*in vivo* et *in vitro*), est également plus efficace que le vaccin formolé.

Tout aussi actif que le vaccin antirabique « argenté » est le vaccin antirabique « cuivré ».

En suspension dans des solutions d'azotate de cuivre à 0,6% ou de chlorure de cuivre à 0,5%, le broyat de cerveau de lapin mort de rage à virus fixe se transforme en un vaccin très actif.

Le vaccin antirabique préparé au chlorure de cuivre à 0,5% paraît plus actif que celui à l'azotate de cuivre à 0,6%.

Cependant, ce dernier garde plus longtemps ses propriétés immunisantes pour la souris.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aratov H., IAH CCCP, 1947, t. 58, exp. 429.
2. Babudieri B., Terapia (Milano), 1956, t. 61, p. 3.
3. Barwell C.F., Bishop L. W. J., Nature, Lond., 1951, t. 167, p. 998.
4. Bequignon R. et Viala G., Ann. Inst. Pasteur, 1953, t. 84, p. 528.
5. Berlogea L., Strati L., Schoenfeld S., Sărățeanu D., Marinescu Gh. și Wuan W. T., Studii și cercet. inframicrobiol., 1960, t. XI, nr. 1, p. 111.
6. Brauner R., Lack N., Bucur N., Sărățeanu D. și Drăgănescu N., Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, t. X, nr. 1, p. 31.
7. Bușilă V. T., Vasilescu I., Fițărău A., Montag J., Sărățeanu D., Oprea E. și Nastac E., Microbiol., epidemiol., parazit., 1959, nr. 2, p. 133.
8. Cajal N., Mateescu S., Lăscuțel E. și Cepleanu M., Studii și cercet. inframicrobiol., 1963, t. IV, p. 78.
9. Cajal N., Sărățeanu D. și Marinescu Gh., Comunicările Acad. R.P.R., 1961, t. I, nr. 8.
10. Cadwell J., Proc. roy. Soc. Lond., 1936, t. 110, p. 493.
11. Hymakov M. II., Apzux Onoz. Hayk, 1940, t. 59, exp. 110.
12. Cova L., Chim. et Industrie, 1932, t. 27, p. 868.
13. Danilescu G., Mirza L. și colab., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazit., 1955, t. VI, p. 55.
14. Derevici A., Mirza L., Bronițki A., Petrescu A. și Sărățeanu D., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazit., 1954, t. V, p. 349.
15. Derevici A., Crețescu A., Sărățeanu D., Bronițki A. și Petrescu A., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazit., 1953, t. IV, p. 389.
16. Dilaphane I. B., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1958, t. 70, p. 495.
17. Doerr R., Biochem. Z., 1920, nr. 106, p. 110; nr. 107, p. 207; 1921, nr. 113, p. 58; 1922, nr. 131, p. 351.
18. Drăgănescu N., Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, t. X, nr. 3, p. 363.
19. Drăgănescu St., Sărățeanu D. și Drăgănescu N., Neurol., psihiat., neurochir., 1958, nr. 2, p. 163.
20. Duca M., Duca E. și Nănescu O., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazit., 1954, t. V, p. 389.
21. Elizer E. K. a. Bernkopf H., J. Infect. Dis., 1956, t. 98, p. 45.
22. Fornosi F. et Molnar E., Acta microbiol. Acad. Sci. Hung., 1954, t. I, p. 9.
23. French E. L., Josh E. A., Bodycomb D. H. a. Mackenzie E. F., Med. J. Austr., 1954, t. 41, p. 392.
24. Gibbard J., Amer. J. publ. Hlth, 1937, t. 27, p. 112.
25. Hoyle L. a. Frisch-Niggemeyer W. J., Hyg., 1955, t. 53, p. 474.
26. Inaba I., Omori T., Morimoto T., Kuragi H., Ishii S. a. Matsumoto M., Jap. J. exp. Med., 1958, t. 28, p. 225.
27. Kawakami Y., Kajii T., Sugimura F., Omori T. a. Matsumoto M., Jap. J. exp. Med., 1958, t. 28, p. 51.
28. Levaditi C. et Nicolau S., C.R. Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 233.
29. Levkovic M. E., Eskin A. V. și Egorov V. I., Probl. inframicrobiol., Inst. Rom. Sov., 1948, t. I, p. 118.
30. Liu O. G., Trans. N. Y. Acad. Sci., 1956, t. 18, p. 249.
31. Loiseleur J., C.R. Soc. Biol., 1938, t. 129, p. 172, 250, 358 și 540.
32. Marinescu Gh., Sărățeanu D. și Hung Tao, Studii și cercet. inframicrobiol., 1960, t. XI, nr. 2, p. 201.
33. Matsumoto M., Omori T., Ishii S. et al., Jap. J. exp. Med., 1958, t. 28, p. 41.
34. Matsumoto M., Omori T., Inaba Y., Ishitara R., Kuroki A., Morimoto T. a. Ishii S., Jap. J. exp. Med., 1957, t. 27, p. 191.
35. Mihail P. C., Acta microbiol. hellen., 1957, t. 2, p. 14.
36. Mirza L., Nastac E. și Jacob C., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazit., 1954, t. V, p. 359.

37. Mirza L., Picos A. și colab., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, t. VIII, p. 191.
38. Mirza L., Athanasie P., Stroescu P., Petrescu A. și Bronițk A., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, t. VIII, p. 587.
39. Mirza L. și Samuel J., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, t. VII, p. 327.
40. Miskolczy D., Csiky C., Vendég A., Abraham A., Waitsuk P. și Wagner R., Neurol., psychiat., neurochir., 1950, nr. 1, p. 16.
41. Monaci V., Prebil M., Gastaldi E. e Volpato C., Bull. Ist. Sierologico Med., 1958, t. 28, p. 213.
42. Morimoto T., Omori T., Ishii S. a. Matsumoto M., Jap. J. exp. Med., 1958, t. 28, p. 213.
43. Nicolau Șt. S., Drăgănescu N., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1956, t. VII, p. 413.
44. Nicolau Șt. S., Drăgănescu N., Nicolau C. I., Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, t. X, nr. 1, p. 93.
45. Nicolau Șt. S., *Elemente de inframicrobiologie generală*, Ed. Acad. R.P.R., 1956, p. 676.
46. Nicolau Șt. S., Dimăneșcu-Nicolau O. et Galloway I.A., Ann. Inst. Pasteur, 1929, t. 43, p. 1.
47. Nicolau Șt. S., Drăgănescu N., Nicolau C. I. și Ionescu I., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, t. IX, p. 315.
48. Nicolau Șt. S., Drăgănescu N., Nicolau C. I., Fuhrer B., Gird E. a. Ionescu I., Acta Virologica, 1959, suppl. 3, p. 91.
49. Nicolau Șt. S., Drăgănescu N., Ionescu I. și Andreescu M., Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, t. X, nr. 3, p. 267.
50. Nicolau Șt. S., Mirza L., Athanasie P. și Petrescu A., Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, t. X, nr. 1, p. 7.
51. Omori T., Kawakami Y., Ishii S., Ishitani R., Harado K. a. Matsumoto M., Jap. J. exp. Med., 1954, t. 24, p. 257.
52. Omori T., Harado K., Morimoto T., Ishii S. a. Matsumoto M., Jap. J. exp. Med., 1956, t. 26, p. 37.
53. Osada T., Chem. Abstr., 1958, nr. 2, p. 1347.
54. Petini P.E., Ann. d'Hyg., 1936, t. 47, p. 505.
55. Pond W. L. et Russ S. B., Bull. Org. Mond. Santé, 1955, t. 12, p. 591.
56. Przesmicki P., Taytsch Z., Semkowi R. et Walentinowicz-Stanczyk R., Bull. Acad. Sci. Polon., 1955, t. 3, nr. 4, p. 149.
57. Rafacelon M., Winzler L. a. Pearson H., Nature, Lond., 1949, t. 163, p. 949.
58. Rainesford G.G., J. Hyg., 1937, p. 112.
59. Sărăteanu D., Oprea Lissievici E. și Drăgănescu N., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, t. IX, p. 417.
60. Sărăteanu D., Nastac E., Fuhrer B., Oprea E. și Hung Tao, Studii și cercet. inframicrobiol., 1960, t. XI, nr. 1, p. 73.
61. Sărăteanu D., Drăgănescu N., Nastac E., Oprea E. și Fuhrer B., Cercetări serologice în afecțiunile virale pulmonare. Comunicată la Conferința de microbiologie, Smolenice, 14-17 octombrie, 1958.
62. Sărăteanu D., Nastac E., Fuhrer B., Oprea E., Cen Tia Hui și Hung Tao, Microbiol., epidemiol., parazitol., 1960 (sub tipar).
63. Sărăteanu D., Hung Tao et Marinescu Gh., Rev. Sci. Méd., 1960, t. V, nr. 1 (sub tipar).
64. Shindarov L., Acta Virologica, 1958, t. 2, p. 62.
65. Siegler A., C.R. Acad. Sci., 1924, t. 184, p. 954.
66. — C.R. Soc. Biol., 1930, t. 103, p. 869.
67. — Arch. Roum. Path. exp. et Microbiol., 1933, t. 6, p. 219.
68. Смирнов Р. К., Изв. в салит., 1952, № 3.
69. Сморозинцев А. А., Коган И. Е. и Шевкопляс Н. Я., ЖМЭИ, 1941, т. 4, стр. 3.
70. Soloviov V. D., Travaux Acad. Milit. Armée Rouge U.R.S.S., 1941, t. 25, p. 111.
71. Stamp J. T., McEwen A. D., Wett J. A. a. Nisbet D.I., Vet. Rec., 1950, t. 62, p. 232.
72. Stanley W. M., Phytopathology, 1935, t. 25, p. 889.
73. Strauss J. et Kolman J., Cal. hyg. epidemiol. microbiol. immunol., 1954, t. 3, p. 67.
74. Stroescu P. și Mirza L., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, t. IV, p. 367.
75. Шублаксэ А. Л., Луцкова Е. Н. и Афаньев В. А., ЖМЭИ, 1958, т. 10, стр. 102.
76. Шублаксэ А. К., Архив биол. наук, 1939, т. 56, стр. 144.
77. Taytsch Z. et Wroblewska, Bull. Acad. Sci. Polon., 1956, t. 4, nr. 4, p. 147.
78. Terzin A. L., Cal. hyg. epidemiol. microbiol. immunol., 1958, t. 2, p. 129.
79. Tongeren H. A. E. van, Winterdiak J. B., Wiler R. u. Richling E., Arch. ges. Virusforsch., 1955, t. 6, p. 143.
80. Товарищия В. И., Усп. биол. хим., 1946, т. 6, стр. 143.
81. Uglov, Soboldasova și Șubladze, citati după Șt. S. Nicolau, *Elemente de inframicrobiologie generală*, Ed. Acad. R.P.R., 1956, p. 209.
82. Wecker E. u. Schaffer W., Z. Naturforsch., 1956, t. 110, p. 181.
83. Went F. W., Phytopath. Z., 1937, t. 10, p. 480.
84. Wernicke R., Dörzzenbach J. et Barera J. M., C.R. Soc. Biol., 1927, t. 96, p. 896.
85. Wernicke R. et Modern F., C.R. Soc. Biol., 1928, t. 99, p. 1519.
86. Завьянзон П. И. и Самуэлова А. С., ЖМЭИ, 1956, т. 7, стр. 52.
87. Zilber L. A., Probl. inframicrobiol., Inst. Rom.-Sov., 1948, t. 1, p. 275.

ACȚIUNEA ONCOLITICĂ A UNOR VIRUSURI

DE

ACADEMICIAN ȘT. S. NICOLAU

*Conferință ținută la Facultatea de medicină din Paris în ziua de 16 mai 1960,
în cadrul schimburilor culturale R.P.R. — Franța*

Problema oncolizei provocată de anumite virusuri a fost ridicată pentru prima oară de lucrările realizate de doi cercetători români, în anul 1921. Aceste lucrări, la rîndul lor, au fost precedate de altele, ale aceluiași autori, asupra afinității virusurilor.

Într-adevăr, acum aproape 40 de ani, Levaditi și colaboratorii săi, într-o serie de lucrări asupra afinității virusului encefalitic (55), vaccinal (56) (58) (59) etc., au dezvoltat și completat noțiunea afinității, creată de lucrările lui Borrel (7) și ale elevilor săi, Burnet (8) și Lipschütz (74). Toate aceste lucrări au ajuns la unele constatări generale asupra relațiilor strînse care există între afinitatea microorganismelor patogene pentru diferitele țesuturi ale vertebratelor și fazele embrionare din care derivă aceste țesuturi (52). S-au constatat anumite particularități privind afinitatea virusului vaccinal pentru țesuturile derivind din unele dintre aceste faze.

Experiențele făcute cu ajutorul virusului neurovaccinal (57) au permis să se tragă următoarele concluzii: virusul sus-numit prezintă afinități pentru toate țesuturile derivate din ectoderm și pentru anumite organe de origine endodermică, în timp ce afinitatea sa pentru organe de origine mezodermică este practic nulă (61).

Amintirile concluzii ale lui Levaditi și Nicolan concordă cu alte rezultate obținute de aceiași autori în experiența de cultivare a virusului vaccinal în neoplasme epiteliale și conjunctive de șoarece (61) (63). Aceste experiențe au fost urmate de altele, dovedind cultivarea intensă a virusului neurovaccinal inoculat în tumori epiteliomatoase la șobolan și imposibilitatea sa de a cultiva în sarcomul de șoarece. O comunicare făcută la „Académie des Sciences” (60) sintetizează toate aceste rezultate, iar lucrare de ansamblu, publicată în 1923 în „Annales de l'Institut Pasteur”

(67), abordează fățiș problema acțiunii oncolitice a anumitor virusuri asupra tumorilor.

O dată cu aceste lucrări, Levaditi și Nicolau au întreprins o serie de cercetări din care a rezultat o concepție fructuoasă, ce explică afinitatea virusurilor pentru celulele tumorale. Este vorba de afinitatea virusurilor în general pentru celulele tinere, pentru celulele în multiplicare activă.

Calmette și Guérin (10) au arătat că injectând virusul vaccinal în circulația generală la iepure, după ce mai întâi s-a epilat și ras cu grijă o porțiune de piele, vaccina se localizează pe această porțiune. Levaditi și colaboratorul său au explicat această localizare (64): smulgerea părului și raderea pielii astfel epilată determină o proliferare regenerativă a epitelului bulbului piloși și a stratumului lui Malpighi (66). Fritarea pielii promotor traumatic. Or, celulele tinere, multiplicându-se activ, reprezintă un excelent mediu de cultură, în care virusul se multiplică în mod intens.

S-a constatat apoi că virusurile în general au o afinitate specială pentru celulele în curs de proliferare activă.

Același fapt explică culturile abundente de virus în tumori; tot astfel, multiplicarea celulară intensă este factorul care permite înmulțire intensă a virusurilor în ouă embrionare sau în culturile celulare, *in vitro*, însemnate cu aceste virusuri.

Se știe că bacteriile însemnate pe medii care conțin o cantitate mare de acid ribonucleic se dezvoltă mai abundent decât în mediile în care acest acid se află în cantități mici sau lipsește.

De asemenea, se știe că în țesuturile embrionare, în celulele în multiplicare activă, în timpul mitozei, nucleul conține o cantitate mare de acid ribonucleic; tocmai aceste celule sînt cele care prezintă o mare sensibilitate față de acțiunea patogenă a virusului; ele reprezintă astfel un mediu optim de cultură pentru virusuri. Or, tumorile conțin celule care se multiplică activ și constituie astfel un excelent mediu de cultură pentru virusuri. Această premisă a fost punctul de plecare al experiențelor asupra acțiunii oncolitice a virusurilor.

Iată pe scurt primele rezultate obținute de Levaditi și Nicolau în cercetările lor, în legătură cu acțiunea virusului vaccinal asupra unor tumori experimentale la șobolan și la șoarece:

Virusul vaccinal a fost inoculat în tumori epiteliale sau sarcomatoase. S-a constatat că el cultivă abundent în tumorile epiteliale ale celor două specii de rozătoare: celulele canceroase epiteliale constituie un excelent mediu de cultură, *in vivo*, pentru germeii vaccinali.

Sarcomul se comportă altfel: virusul vaccinal inoculat în tumoarea sarcomatoasă este în general distrus; dacă supraviețuiește în cantități minime, el vegetează greu. La șoarece, sarcomul devine aproape întotdeauna steril din punct de vedere al germeilor vaccinali între a 5-a și a 10-a zi după inocularea acestor germeni; inoculări făcute pe pielea intactă a celui cu tumoarea sarcomatoasă însemnată cu virus vaccinal sînt de obicei negative.

În tumoarea sarcomatoasă experimentală de șobolan, cultura virusului vaccinal inoculat este ceva mai marcată decât la șoarece, dar infinit mai slabă decât în tumoarea epitelială a acestei specii animale.

Prin urmare, epitelul se comportă diferit în ceea ce privește afinitatea virusului vaccinal inoculat în tumoare; cancerul epitelial, de origine ectodermică, constituie un excelent mediu de cultură pentru virus, în timp ce sarcomul, de origine mezodermică, împiedică mai mult sau mai puțin dezvoltarea germeilor vaccinali.

Rezultatele sînt aceleași atunci cînd inoculările se fac nu în tumoarea însăși, ci în circulația generală a șobolanilor purtători de tumori de grefă; originea embrionară a tumorii comandă comportarea germeilor introduși pe această cale în organism. Epiteliomul absoarbe virusul cu un coeficient de partaj al virusului în alte țesuturi ale organismului devine aproape nul. Sarcomul, dimpotrivă, nu se impregnează cu virus, care este distrus îndată ce ajunge în țesutul mezodermic proliferativ, iar coeficientul de partaj al germeilor în țesuturile normale ale organismului este același ca pentru animalele fără tumoare.

Consecințele acestor cercetări, care au o importanță teoretică evidentă, sînt în strînsă legătură cu influența virusului vaccinal asupra proprietății de grefă a tumorilor. S-a constatat că tumorile epiteliale inoculate în situ cu virusul vaccinal pot pierde posibilitatea de a fi grefate pe alte animale.

În cazuri foarte rare, cînd tumoarea grefată, invadată de virusul vaccinal, reușește să mai prolifereze, experiența arată că elementele neoplazice provenite din această grefă își mențin întreaga receptivitate față de virus; ele nu se imunizează.

În felul acesta s-au putut distinge, prin acțiunea virusului vaccinal, grefele succesive din epiteliom, atunci cînd nu s-a putut obține suprimarea facultății de grefă de la început.

Astfel, dacă o tumoare nu și-a pierdut proprietatea de grefă în urma unei prime inoculări locale cu vaccina, ea își pierde puterea proliferativă după a doua sau a treia inoculare cu virus.

Dimpotrivă, tumorile sarcomatoase tratate cu virusul vaccinal mențin intactă vitalitatea și facultatea lor de grefă.

În urma inoculării de virus vaccinal în venă la animalele purtătoare de tumori epiteliale, se poate obține o suprimare a facultății de grefă a amorfilor, ca și dispariția lor la purtător. Fenomenul se datorește acțiunii necrozante a virusului vaccinal cultivat abundent în celulele neoplazice, celule care sînt extrem de sensibile la acțiunea sa.

Care este mecanismul acțiunii distructive a virusului asupra țesutului canceros epitelial?

Cercetările făcute la microscop au arătat că într-un prim stadiu, puțin timp după inocularea virusului vaccinal în venă sau în tumoarea însăși, are loc o fază de proliferare a țesutului canceros, mult mai activă decât de obicei. Această fază scurtă poate să ducă repede la ramolismul, la necroză și la liza tumorii sub acțiunea virusului.

Germeii vaccinali (neovaccina) produc deci în tumoare o excitație proliferativă de scurtă durată; urmează o fază de diapedeză intensă,

celulele epiteliale canceroase servind drept mediu de cultură pentru virus; ele degenerază, se necrozează, și leucocitele, în special polinuclearele, invadează țesutul necrozat. Tumoarea se ulcerează, scade treptat de volum, ulcerarea se elimină și urmează vindecarea animalului (67).

Rezultatele experimentale descrise mai sus au permis lui Levaditi și Nicolau să încerce o terapie a tumorilor epiteliale la om, cu ajutorul virusului vaccinal (97). Virusul folosit a fost o tulpină de neurovaccină (62), virus vaccinal steril din punct de vedere bacteriologic, obținut în urma culturii în serie pe creier de iepure (56). S-au făcut inoculări intravenoase de virus la oameni purtători de tumori epiteliale: 10–20 ml suspensie virulentă de neurovaccină, convenabil diluată.¹

Dacă într-o primă fază, după iniția inoculare de virus, rezultatele au fost excelente, tumoarea fiind distrusă în mare parte, în schimb, după a doua sau a treia inoculare, procesul canceros n-a mai regresat, resturile tumorii n-au mai fost influențate de acțiunea necrozantă a virusului. Imunitatea antivaccinală se stabilește în organism, în urma primei inoculări. Rezistența, dobândită în parte și de țesutul de neoformație — grație singelui care transportă anticorpii antivaccinali — se opune unui tratament de mai lungă durată. Virusul nu mai poate să crească în neoplasmul îmbibit de anticorpii umorali, deși tumoarea nu se imunizează; totuși, virusul este distrus înainte de a putea pătrunde în celula canceroasă, sensibilă față de el.

Încercările făcute în scopul de a obține o tulpină de virus vaccinal rezistentă la anticorpi nu au reușit.

Un alt virus cultivat în neoplasm de inițiatorii acestei bioterapii a tumorilor cu ajutorul virusurilor a fost virusul *herpes* (65). Inoculat în epitelomul soarecelui, acest virus se cultivă menținând intactă virulența sa. Cu toate acestea, acțiunea sa oncolitică este practic nulă.

În urma acestor experiențe, care au deschis problema vastă a cultivării virusurilor în tumori și în același timp au lăsat să se întrevadă posibilitatea gășirii unor germeni oncolitici cu acțiune terapeutică puternică, mulți autori au studiat acțiunea a numeroase virusuri, pe o serie întregă de tumori.

Ansamblul datelor obținute arată că celulele neoplazice sînt în general mai susceptibile față de infecția virotică decît țesutul normal adult. Reacțiile variază totuși considerabil în funcție de virusul folosit, de tumoarea atacată de germen, ca și de specia de animal afectată de neoplasm. Un fapt esențial pare să domine problema: afinitatea virusului folosit, ca și agresivitatea lui față de celula tumorală. Or, cei doi factori, atît afinitatea cît și agresivitatea, în stadiul actual al cunoștințelor noastre virologice, au calități variabile, dirijate în mare parte de îndemnul cercetătorului.

Astfel, se știe că virusul rabic de stradă a fost transformat în virus fix, că dermavaccin, a putut fi transformată în neurovaccină, virusul amarilor viscerotrop în virus neurotrop, virusul limfogranulomatos (Nicolau-

¹ Creier de iepure mort de encefalită neurovaccinală, triturat cu soluție cloruro-sodică izotonică; emulsia este centrifugată și supernatant, diluat, este inoculat.

Favre) a fost supus în laborator unei îndelungate experimentări sub forma necrotropă, virusul febrei aftoase și cel al pestei aviare au fost adaptați creierului de soarece; virusul rabic adaptat embrionului de găină își pierde neurotropismul său și devine pantrop (tulpina Flury), iar virusurile „sălbatică” poliomielitice au fost „domesticite” pe plăci de cultură celulare de către Sabin și Koprowski și transformate în virusuri-vaccinuri; experiența strălucită realizată în U.R.S.S. de Ciurakov și Smorodintjev prin peste 80 de milioane de vaccinări dovedește aceasta.

Pînă astăzi, cercetătorii au obținut nenumărate modificări ale proprietăților inițiale a numeroase virusuri. De asemenea, în natură, virusul encefalitei vulpii s-a adaptat la cîine, dînd naștere hepatitei Rubarth, în timp ce istoria mării familii a virusului variolo-vaccinei prezintă un deosebit interes.

Se poate admite că virusurile, forme preelulare ale vieții, s-au adaptat parazitismului înainte de despărțirea lumii organizate în regnul animal și cel vegetal. Evoluția acestor germeni paraziți a avut loc ulterior, în același timp cu evoluția vieții pe pămînt.

Care sînt aspectele activității de ordină ale virusului de origine din grupul variolo-vaccinei? Nu se poate ști. Dar putem concepe că acest germen virotic, în cursul evoluției sale, a suferit transformări legate de cele ale gazdei. Astăzi ne găsim în fața unui grup de virusuri care se aseamănă din punct de vedere al dimensiunilor, structurii și compoziției chimice, dar cu proprietăți patologice diferite de la o specie animală la alta; unul este virusul variolei umane, altul este cel al vacciniei — virus patogen pentru o serie de mamifere — altele sînt apoi virusurile variolei aviare, variolei de porcine, caprine etc., iar altul este virusul variolei peștilor. Dacă aviara și vaccină imunitatea încrucișată este totală, între variola și vaccină nu există nici o imunitate.

Din rădăcina comună, ancestrală, au luat naștere multiple ramuri, fiecare primind o hrană diferită în celulele unor specii animale diferite; adaptarea la care au fost supuse virusurile timp de sute de mii și milioane de ani pe specii animale, ele însăși în evoluție, a dus la specii de virusuri ale căror proprietăți ereditare s-au fixat cu calități net diferențiate. Totuși, în cadrul tuturor acestor transformări realizate în natură, factorul hotărîtor a fost *surva vieții, nutriția*.

Mediul de cultură imprimă germenului proprietăți noi, metabolismul este condiționat de cel al celulei gazdă; mediul de cultură condiționează dezvoltarea unor calități noi ale virusului, atenuază sau face să dispară complet anumite calități vechi. Adaptarea la noi condiții de viață modifică caracterul virusurilor, conferind noi calități care se transmit ereditar. Aceasta este interpretarea pe care am dat-o apariției succesive, între 1917 și 1955, în țara noastră, a mai multor tipuri de hepatită infecțioasă virotică (98) (99).

Din acest punct de vedere, virusurile reprezintă una din formele cele mai plastice ale vieții. Structura lor relativ simplă, ca și enorma lor vitează de multiplicare — o multitudine de generații succesive într-o perioadă de timp foarte scurtă — sînt factorii esențiali care permit crearea

în natură a multiple varietăți spontane; de asemenea, sint factorii care permit cercetătorului obținerea ușoară a varietăților dirijate, în scopuri determinate. Într-adevăr, numărul de generații de germeni virotici pe care îl poate obține în câteva luni cercetătorul poate egala numărul generațiilor de animale sau de plante superioare, de-a lungul a sute de mii sau milioane de ani; iată ce permite modificarea și transformarea dirijată a virusurilor, într-un timp relativ scurt.

Această mică digresiune asupra variabilității naturale sau dirijate ne permite să întrevădem posibilitatea de a obține tulpini virale cu calități oncologice adecvate unei terapii anticancerogene.

În așteptarea succesului virusologilor care au luat asupra lor această însărcinare, să vedem care sînt rezultatele obținute pînă în prezent în studiul comportării virusurilor în tumori *in vivo*, ca și în culturile de celule tumorale, *in vitro*.

1. ACȚIUNEA VIRUSURILOR ASUPRA TUMORILOR *IN VIVO*

1. *Virusul vaccinal*. Primele cercetări ale lui Levaditi și Nicolau (1922—1923), în legătură cu acțiunea virusului neurovaccinal și vaccinal asupra tumorilor, au fost confirmate în 1925 de Rivers și Pearce (108). Autorii americani au constatat cultivarea virusului în epiteliomul transplantabil de iepure, fără tendință la oncoliză.

Același virus vaccinal, inoculat pe cale subcutanată, intravenoasă sau intratumorală, la iepuri purtători de tumori papilomatoase de tip Shope, se localizează în fesulul tumorii, unde determină leziuni caracteristice și apariția corpiilor lui Guarnieri (69). Experiențele acestea, făcute de Levaditi și Schoen în 1936 cu dermovačina, au fost repetate de Syverton și Berry (133), 11 ani mai tîrziu.

Lucrările lui Turner și Mulliken (138) au demonstrat lipsa acțiunii oncologice a neurovaccinei asupra sarcomului 180 de șoarece.

Virusul vaccinal, cultivat în oul de găină embrionat, inoculat pe cale intravenoasă sau peritoneală la șobolanul purtător de *carcinom T-8 Guderin*, după grefă și stimulează stadii ale dezvoltării ei (primele săptămîni (17). După Nastac, *carcinomul ascitic Ehrlich* își pierde facultatea de grefă și celulele neoplazice sînt distruse, dacă virusul vaccinal este administrat 4—6 zile după grefa tumorală (96).

2. *Virusul herpetic* poate fi cultivat în epiteliomul de șoarece (65) — după cum au arătat Levaditi și Nicolau deja în 1922 — dar nu în papilomul Shope (69) (133).

Inocularea la șoarece a unui amestec de suspensie celulară de sarcom (croaker) murin cu virus herpetic duce la formarea unor tumori mai voluminoase decît de obicei (95). *Sarcomul ascitic Ehrlich*, tratat cu virus herpetic, păstrează facultatea sa de grefă, dar procesul de multiplicare a celulelor tumorale este mult încetinit (96).

3. *Virusul B. Sabin*, germen înrudit cu virusul herpetic, nu cultivă în neoplasm atunci cînd este inoculat pe cale intratumorală sau intravenoasă la iepuri purtători de papilom Shope (69). Aceste rezultate, obținute în experiențele lui Levaditi și Schoen, au fost completate de cercetările lui Syverton și Berry. Ultimii autori citați afirmă că *carcinomul epidermoid*, care termină evoluția malignă a papilomului Shope la iepure, permite în sine să cultiva virusul B, care produce incluzii nucleare caracteristice în celulele neoplazice (133).

4. *Virusul III* poate fi cultivat în epiteliomul transmisibil de iepure (108), iar boala tumorală se agravează datorită scăderii rezistenței organismului animal sub influența acestui virus (104). Același virus a fost găsit spontan de Andrews într-un sarcom transplantabil provocat de gudron sau în celulele unui fibrom Shope la iepure; în aceste din urmă celule el provoacă incluzii, în timp ce în tumorile fibromatoase s-a constatat prezența unor focare de necroză. În plus, autorul a obținut cu virusul III regresivitatea fibromului inoculat experimental (1).

5. Comportarea virusului *ectromeliei* în tumori a fost studiată de Schoen (126) și de Nastac (93). Virusul infecției spontane sau experimentale se localizează în neoplazmele tumorale de orice natură ar fi ele (cancer gudron, sarcom Ehrlich de șoarece) și produce leziuni necrotice. În celulele parazitate apar incluzii caracteristice. Potențialul proliferativ al tumorii dispare și tumorile necrozate se elimină deseori (Nastac, sarcomul de șobolan). Virusul provoacă deci o oncoliză intensă.

6. Acțiunea virusului *limfogranulomatozei* (Nicolas-Favre) asupra anumitor tumori de șoarece a fost studiată de Schoen: sarcomul Ehrlich (121) (125) (124), epiteliomul Ehrlich (tip C. 63), cancerul de gudron și epiteliomul spontan (123) (125) (120). Virusul cultivă bine în unele dintre aceste tumori; se pot detecta corpusculii Miyagawa, dar germenii nu modifică facultatea de grefă a celulelor neoplazice și nici capacitatea de proliferare tumorală.

7. *Virusul ornitozic* cultivă în epiteliomul și sarcomul de șoarece (48) dacă este inoculat în tumorile sau chiar în cavitatea peritoneală. Pasajele în serie ale tumorilor infectate cu acest virus nu par a depăși trei generații (49).

8. *Virusul orionului* posedă o remarcabilă putere oncologică, după cum a arătat Nastac (92) (93): cultivat în oul embrionat și inoculat intravenos la șobolanul purtător de sarcom, el determină în numeroase cazuri o tumoră și eliminarea sau resorbția neoplasmului.

Introdus pe cale intraperitoneală la șoareci la care s-a grefat pe aceeași cale *carcinomul ascitic Ehrlich* cu 48—72 de ore înainte, virusul rilian prezintă o acțiune marcată de inhibare față de tumorile, fără însă a suprima posibilitatea ulterioară de transmisie prin grefă (94).

9. S-a studiat acțiunea mai multor tipuri de virus gripal asupra anumitor tumori. Parodi și colaboratorii săi (103) au infectat cu virusul A o serie de șoareci purtători de sarcom transmisibil; a urmat dispariția sau încapsularea tumorii și prelungirea vieții animalelor. Șoarecii infectați de tumorile în urma bioterapiilor virotice sînt refractari față de tumorile omoloage.

Virusul gripal A. PR 8 are o acțiune inhibitoare asupra dezvoltării carcinomului ascitic Ehrlich de șoarece (39), dacă este inoculat împreună cu celulele tumorale.

Tulpina de virus gripal neurotrop NWS se multiplică în diferite neoplasme de șoarece, ca de exemplu sarcomul 180, sarcomul 37 și mai ales neuroblastomul MT 65, căruia îi suprimă facultatea de greță (139) (140); această tulpină se multiplică de asemenea în carcinomul Brown-Pearce, greșat în camera anterioară a ochiului la iepure, fără însă a-i împiedica evoluția.

Tulpina gripală WS (ne-neurotropă) însă nu se multiplică la șoarece în sarcomul 37, sarcomul 180, neuroblastomul MT, limfosarcomul Gardner și nici în carcinomul Brown-Pearce la iepure.

Rezultă deci că există tulpini de virus gripal oncolitice și altele neoncolitice, în funcție de proprietățile dobândite prin diferite adaptări prealabile.

10. Virusul pestos aviar, adaptat la șoarece, inoculat de Levaditi și colaboratorii săi la animale din aceeași specie purtătoare de neoplasme epiteliomatoase (tulpina C. 63), se localizează și cultivă abundent în tumoare, pe care o distruge prin necroză; tumoarea nu mai poate fi transplantată (53) (54). La iepuri purtători de tumori carcinomatoase oculare sau testiculare de tip Pearce, virusul pestos aviar, inoculat fie în tumoare însăși, fie pe cale intravenoasă, se localizează în aceste neoplasme, fără să le modifice structura sau să le suprimă potențialul proliferativ (71) (70).

Același virus, inoculat pe cale intratumorală sau intravenoasă la șoareci purtători de sarcom Crocker sau de carcinom 2146, provoacă o oncoliză intensă și suprimă facultatea de greță a acestor tumori (28).

În laboratorul nostru, Nastac (93) a demonstrat acțiunea oncolitică a tulpinii virusului pesti aviare 863 adaptat la șoarece, asupra următoarelor tumori: sarcomul 97 și epiteliomul MI de șoarece, sarcomul metilcolantrenic de șobolan și sarcomul spontan al aceleiași specii animale.

11. Virusul Newcastle, deci al pseudopestei aviare, tulpina Massachussetts, a prezentat în experiențele lui Chester și ale colaboratorilor săi (14) o slabă acțiune oncolitică la șoareci cu leucemie AK.4.

Același virus, însă, a dovedit o acțiune inhibitoare netă asupra dezvoltării sarcomului 180 de șoarece și o acțiune slabă asupra carcinomului Ehrlich al aceleiași specii animale (89) (85). Moore, care a obținut aceste rezultate, susține că virusurile cele mai oncolitice sînt virusurile neurotipe (84) (86).

Tulpina California a virusului Newcastle, studiată de Koprowski (45) pe mai multe tumori ascitice de șoarece (limfoamele DBA, 6C₃HED, No. 1) nu a dat rezultate interesante.

12. Virusul pestos porcîn, sub formă de singe defibrinat de porc, recoltat în perioada acută a bolii, diluat 1/10 și inoculat în sarcomul metilcolantrenic de șobolan sau în sarcomul spontan al aceleiași specii, nu influențează evoluția tumorii; același rezultat negativ a fost obținut după inocularea intravenoasă a virusului la animalul purtător al acesteia din urmă tumori (93).

13. Experiențele lui Findlay și Roy (22) au arătat că virusul amaril viscerotrop, cultivat în serie în tumoarea carcinomatoasă de șoarece, suferă o atenuare importantă; tumoarea însă nu prezintă modificări notabile.

14. Virusul febrei din Valea Riftului, folosit în experiențe pe șoareci cu tumoare ascitică, a prezentat o putere oncolitică manifestă (41); de asemenea, posedă putere oncolitică față de sarcomul de șobolan.

15. Virusul din Valea Murray nu exercită nici o influență asupra mai multor tumori ascitice de șoarece (limfoame) (45).

16. Virusul anofel A și B. După Chester, virusul A posedă o slabă acțiune antileucemică la șoarece (14); cele două virusuri A și B nu au nici un efect asupra anumitor tumori ascitice de șoarece, tulpinile DBA, 6C₃HED, limfomul No. 1 (45), dar are o acțiune oncolitică asupra carcinomului ascitic Ehrlich al aceleiași specii animale (102).

17. Virusul APC tip 3, folosit în cancere umane transplantate de Holzaepfel la șobolan (33) după metoda lui Toolan (137), este inezestrat cu o marcată putere oncolitică.

18. Virusul meningo-pneumoniei șoarecelui a fost inoculat pe cale intraperitoneală la aceeași specie animală, în carcinomul „Erebe 2” forma ascitică (4), unde se multiplică și oprește dezvoltarea neoplasmului. Împiedicarea multiplicării virusului prin folosirea de animale imunizate permite dezvoltarea tumorii.

19. Virusul encefalo-mielitei șoarecelui, virusul Theiler tulpina D.G.VII, are o acțiune slabă asupra leucemiei AK.4 de șoarece (14), precum și asupra carcinomului ascitic Ehrlich (41) (46).

Ultimul virus menționat este neurotrop, iar acțiunea sa oncolitică este slabă. Cu toate acestea, o serie de cercetători americani susțin că virusurile neurotipe au o puternică activitate oncolitică (84). Să vedem ce arată experiențele în această privință.

20. Virusul rabie de stradă cultivă și produce incluzii (corpuri lui Babeș-Negri) în celulele carcinomului Pearce greșat în camera anterioară a ochiului de iepure, așa cum au arătat Levaditi și Schoen (68) (119). Prin treceri succesive, potențialul proliferativ al tumorii infectate cu virusul rabie dispare, pe cînd la marmor, tumoarea necontaminată cu acest virus se dezvoltă normal.

Virusul rabie fix, deși mai adaptat la nevraxul animalelor — deci mai neurotrop — nu posedă proprietatea virusului de stradă de a inhiba proliferarea tumorală.

În comparație cu carcinomul Pearce, papilomul Shope se arată mult mai puțin apt de a fixa virusul rabie de stradă și de a permite cultivarea sa intratumorală (72).

De asemenea, virusul rabie nu inhibă dezvoltarea la șoarece a limfomului DBA, 6C₃HED și a limfomului No. 1 și nu se multiplică în aceste tumori (45); față de tumoarea ascitică Ehrlich se comportă în același fel (41) (46).

21. Virusul poliomielitice se comportă față de limfoamele menționate mai sus în același fel ca virusul rabie (45).

22. *Tulpina B₁ a virusului Coxsackie* distruge, după Lustig și colaboratori (80), în mod impresionant *lipocamele umane in vivo*.

23. *Tulpina parapoliomicitică MM* a encefalo-miocarditei, inoculată în sarcomul spontan de sobolan, cultivă în tumoare fără a-i modifica evoluția și fără a influența facultatea de greță (93). Poședă o puternică acțiune oncolitică când este inoculată intraperitoneal la șoareci grețați cu 24 de ore, 4 și 6 zile înainte cu *carcinomul ascitic Ehrlich* (96), așa cum au arătat Nastac și Fuhrer.

24. Acești autori au arătat de asemenea că *virusul coriomeningitiei limfocitare* nu modifică evoluția tumorii ascitice Ehrlich la șoarece (96). După Ivanenko, aceeași tumoră ascitică de șoarece suferă o influență oncolitică netă sub acțiunea *virusului encefalitei ruse de câpușă* (34).

25. Acțiunea oncolitică a *virusului encefalitei St. Louis* a fost studiată pentru prima dată în 1949 de Moore (83) pe *epiteliomul* și *sarcomul* de șoarece. Virusul cultivă în aceste tumori fără a le împiedica evoluția. Oncoliza parțială a fost obținută pe *sarcomul Crocker 180* de șoarece (47). Puii cu greță de tumoră aviară *limfoidă* transmisibilă *RPL 12* și apoi inoculați cu virusul St. Louis supraviețuiesc și sînt refractari unei noi grefe cu aceeași tumoră (129).

Modalitățile oncologiei provocate de virus au fost minuțios studiate de Love și colaboratorii săi (76) (77) (78). Koprowski și Love (45) au constatat că virusul St. Louis nu are o acțiune oncolitică față de o serie de 9 tumori ascitice diferite de șoarece.

Tumora ascitică Ehrlich este sensibilă față de acțiunea nocivă a acestui virus: șoarecii ascitici inoculați cu virus supraviețuiesc mai mult decît martorii (13) (41) (46).

27. *Virusul encefalitei japoneze B* distruge parțial *sarcomul Crocker 180* de șoarece (47), tumoră aviară *limfoidă* transmisibilă *RPL 13* (129), *carcinomul ascitic Ehrlich* (41) și pare inactiv față de o serie întreagă de tumori ascitice de șoarece (45).

28. *Virusul encefalitei West-Nile* provoacă o oncologie marcată la mai multe specii de tumori. Acest virus este activ față de *sarcomul Crocker 180* de șoarece, *limfosarcomul*, *sarcomul osteogenetic Wagner* și *Ridgway*, *epiteliomul Eo 771* (47), *limfomul aviar RPL 12* (129) și *carcinomul ascitic Ehrlich* (45) (41) (102); este inactiv față de o serie de tumori ascitice de șoarece (45).

Southam a obținut anumite rezultate în *leucemia* transmisibilă de șoarece, tulpina *AK.4*, *AK.4R* și *AK.291*: proliferarea leucocitară scade, dar viața animalelor nu este prelungită (130).

Aceiași autor a inoculat virusul West-Nile, ca și alte virusuri neurotrope, la oameni suferind de cancer înaintat, inoperabil; evoluția malariei cancerose nu a fost modificată și unul din bolnavi a contractat o encefalită gravă cu virus Bunyamwera (131).

Koprowska (40), la rândul ei, a studiat acțiunea oncolitică a virusului West-Nile la 6 cazuri umane de cancer inoperabil, dar nu a putut trage vreo concluzie valabilă asupra acestei acțiuni.

29. *Virusul encefalitei ruse* din Extremul Orient, diluat convenabil și inoculat intraperitoneal la șoareci cu *sarcom Crocker 180*, distruge tumoră, dar omoră de asemenea și animalele prin encefalită. În doze mici, virusul permite supraviețuirea șoarecilor, nu împiedică însă evoluția tumorală (82) (90).

Moore arată că se pot exalta proprietățile oncologice ale acestui virus prin treceri repetate din tumoare în tumoare, tot în *sarcomul Crocker* (84). Același autor constată că virusul encefalitei ruse din Extremul Orient devine, prin multiple pasaje succesive pe *sarcomul osteogenetic Wagner*, foarte oncolitic față de această tumoră, care de obicei este rezistentă (82) (90).

30. *Virusul encefalitei ruse de primăvară-vară* distruge parțial *sarcomul Crocker 180* de șoarece (47), *limfomul aviar RPL 12* (129) și inhibă leucocitoza și infiltrația organică la șoarecii *leucemici* (tulpina *leucemică AK.4*) (14).

31. *Virusul louping-ill* (encefalita scoțiană) cultivă bine în *sarcomul Crocker* de șoarece, în care produce mici focare de necroză și cărăia li scade potențialul proliferativ (127) (47). Prezintă aceeași acțiune asupra *limfomului aviar* transmisibil *RPL 12* (129) și o acțiune mai marcată asupra *carcinomului ascitic Ehrlich* (41). Acțiunea sa asupra *limfomelor DBA, 6C₃HED* și *No. 1* de șoarece este nulă (45).

32. *Virusul encefalitei Iltus* acționează asupra *sarcomului Crocker* de șoarece (47), *leucemiei AK.4*, *AK.4R* și *AK.291* de șoarece (130); acțiunea sa este slabă asupra *carcinomului ascitic Ehrlich* de șoarece (41) și nulă asupra *limfomelor* de șoarece menționate mai sus (45).

Inoculat la oameni cu cancer avansat (131), acțiunea sa oncolitică s-a dovedit nulă.

33. Un virus cu o netă acțiune oncolitică este *virusul encefalitei ovine de Venezuela*. Aceasta distruge mai mult sau mai puțin complet *sarcomul Crocker* de șoarece, anumite *limfosarcome*, *sarcomul osteogenetic Wagner* și *Ridgway*, *epiteliomul Eo 771* (47), ca și *limfomul aviar RPL 12* (129).

34. Dimpotrivă, *virusul encefalitei ovine de Est și Vest* nu are nici o acțiune asupra *carcinomului Ehrlich* de șoarece (41) și nici asupra *limfomului DBA, 6C₃HED* și *No. 1* ale aceleiași specii de animale (45).

35. S-a constatat de către Ginder și Friedenwald (26) că *virusul encefalitei din pădurile Stenli* este oncolitic față de *fibromul Shope* de iepure. Nu a avut nici o acțiune asupra cancerelor inoperabile la om (131) și nici asupra tumorii ascitice Ehrlich de șoarece (41).

36. *Virusul Bunyamwera*, inactiv față de tumorile umane (131), a provocat într-un caz o encefalită gravă umană urmată de sechele; s-a arătat puțin activ față de *leucemia AK.4* de șoarece (14), inactiv față de *limfomul DBA, 6C₃HED* și *No. 1* de șoarece (45) și oncolitic față de *carcinomul 2 tip B*, *sarcomul 37*, *adenocarcinomul mamar TA₃*, *rabdosarcomul MoIM*, toate tumori care afectează șoarecii (45). *Carcinomul ascitic Ehrlich* este puternic inhibat de acest virus (40) (46) (75) (44).

37. *Virusul Ouganda S*, studiat de Chester și colaboratori (14), are o acțiune antileucemică slabă (tulpina *AK.4* de șoarece).

38. *Virusul Mengo* oprește evoluția *carcinomului* ascitic Ehrlich (42) (45) (102), este oncolitic față de *cancerul 2 tip B*, *sarcomul 37*, *adenocarcinomul mamar TA₂* și *rabdosarcomul MeIM* (45), puțin activ față de *carcinomul cervical* (43) și inactiv față de *limfoamele DAB*, *6C₃HED* și *No. 1* (45). S-a studiat acțiunea *virusului Mengo* asupra tuturor acestor tumori, la șoarece.

S-a studiat efectul unor virusuri care produc tumori, asupra altor tumori, cu etiologie necunoscută.

39. Astfel, s-a constatat că *virusul papilomului Shope* stimulează creșterea și, uneori, provoacă malignizarea tumorilor provocate de gudron la iepure (36); inocularea intravenoasă la iepuri, a căror piele (ureche) a fost în prealabil badijonată cu gudron timp de 45-90 de zile, duce după 2 săptămâni la transformarea papilomului provocat de gudron, în carcinom anaplastic (112). Condițiile și mecanismul acestei malignizări a tumorilor provocate de gudron au fost studiate de Kidd și Rous (113) (111) (37) (114) (38). Experiențele realizate de acești autori au fost repetate de Lacassagne și Nyka, care au folosit benzopiren în loc de gudron (50).

40. Introducerea *virusului sarcomului Rous* de găină în tumorile aviare provocate de dibenzantracen sau de gudron nu modifică caracterul acestora; filtratele aceluia reproduc tumoarea Rous, în timp ce suspensiile celulare dau naștere la tumori de tip dibenzantracenic (81).

41. *Virusul mizomului Sanarelli* poate fi cultivat în papilomul Shope, fără a-i modifica structura sau a-i anihila evoluția (133).

II. ACȚIUNEA VIRUSURILOR ASUPRA CELULELOR TUMORALE IN VITRO

Din ansamblul lucrărilor publicate asupra acestei chestiuni, am reținut un șir de date privind 24 de virusuri diferite.

1. *Virusul vaccinal* (116) produce efecte citopatogene asupra celulelor carcinomatoase umane din tulpina HeLa [epiteliom de col

2. *Virusul herpetic* introdus în culturi de celule tumorale de șobolan, de șoarece, sau în culturi de celule de la 4 tumori umane, s-a dovedit inactiv în experimentările lui Pollard și Russell (105); totuși Scherer și Syverton (116), folosind tumoarea umană HeLa, au putut demonstra efectul citopatogen net al acestui virus.

3. Celulele sarcomului de șobolan cultivate *in vitro* sunt distruse în mare parte de *virusul gripal A* (79); această distrugere este completă cînd se folosesc celulele carcinomului experimental de șoarece (105) și o tulpină neurotropă a virusului gripal. Pollard și colaboratorii, folosind în culturile lor celule provenite de la 16 tumori umane diferite, constată că *virusul gripal* are o acțiune citopatogenă parțială și inconstantă (106).

4. Hallauer (29) a cultivat *in vitro* *virusul pestii aviare* în celulele cancerului de șoarece și a constatat că celulele feteșturilor normale ale aceleiași specii animale nu permit cultivarea acestui virus.

5. *Virusul Newcastle*, în experiențele lui Pollard și Russel (105), nu au avut nici o influență asupra culturilor de celule tumorale murine și umane.

El distruge *in vitro* celulele carcinomului Ehrlich de șoarece și în aceste condiții își mărește activitatea sa oncolitică *in vivo* (24) (73).

6. *Virusul febrei galbene* cultivă bine în celulele carcinomului de șoarece *in vitro* și stimulează multiplicarea celulară (106).

7. Această stimulare a multiplicării celulare pare a fi de asemenea produsă de *virusul rabie* (106).

8. *Virusul poliomieltic* (tulpina Lansing), după Pollard, nu are vreo influență asupra anumitor celule tumorale murine și umane (104) sau acțiunea sa ar fi parțială și inconstantă (106). Totuși, alți autori (115) (134) (135) (27) au descris acțiunea oncolitică a celor trei tipuri de virus poliomieltic cunoscute, asupra celulelor HeLa.

9. Acțiunea oncolitică *in vitro* a *virusului parapoliomieltic MM* (encefalo-miocardic) pare a fi nulă față de celulele cancerose de șoarece (106).

10-19. *Virusul maladiei Aujeszky* (pseudorabic) cultivă bine în celulele HeLa pe care le distruge (116). Aceste celule sînt de asemenea distruse de efectul citopatogen al următoarelor virusuri: al *coriomeningitei limfocitare* (118), al *encefalitei japoneze B* (117), al *encefalitei ovine de Est și Vest* (100), al *encefalitei ovine de Venezuela* (91), diferite tipuri din grupul *APC* (109) (32), *ECHO* (2), *Coxsackie* (19), *virusul rinotracheitei infectioase bovine* (16), *virusul abortului ovicin* (107) etc.

Tumoarea provocată de celulele HeLa inoculate la șobolani tratați cu cortizon este distrusă *in vivo* de virusul *Coxsackie* (132).

20. *Virusul encefalitei West-Nile*, tulpina Egipt 101, ușor oncolitic (10-14 zile) la începutul cultivării sale pe celule de carcinom epidermoid uman HEP 2, după al 50-lea pasaj *in vitro* pe aceste celule, le distruge în 2-3 zile (88). Acest virus s-a arătat de asemenea oncolitic față de 2 feluri de celule tumorale epiteliale umane, HeLa și He₂, și față de sarcomul uman HS₂(87). Scherer a constatat că tumoarea HeLa cultivată *in vitro* este foarte sensibilă la acțiunea oncolitică a virusului West-Nile (117).

21. *Virusul encefalitei St. Louis* distruge complet *in vitro* cancerul experimental de șoarece (105), ca și celulele tulpinii tumorii epiteliale umane HeLa (117).

22. Celulele carcinomului pulmonar uman Detroit 6 sînt distruse de virusul encefalitei japoneze B și West-Nile (11); acelea ale adenocarcinomului uman, de virusul poliomieltic vaccinal, herpetic, *Coxsackie* și Sendai (3).

23. *Virusul rujeolos* este oncolitic *in vitro* față de celulele epitelio-mului faringian uman HEP 2 (6).

24. Celulele carcinomului planșeului bucal, tulpina KB (20), suferă un puternic efect citolitic sub acțiunea *in vitro* a virusului *Columbia SK* (poliomieltic murin) (35), ca și sub acțiunea următoarelor virusuri: APC, poliomieltic clasic, herpetic, vaccinal și coriomeningitic limfocitar (21). Tumoarea provocată de celulele KB inoculate la șobolanul supus tratamentului cu cortizon este distrusă de virusul *Coxsackie* (132).

Lată un inventar scurt și incomplet al cunoștințelor noastre asupra acțiunii oncologice a virusurilor, *in vivo* și *in vitro*, acțiunea a 41 de virusuri studiate *in vivo* pe o mare varietate de tumori umane și animale, și a 24 de virusuri studiate *in vitro* asupra celulelor tumorale.

Problema a fost deschisă de Levaditi și Nicolau în 1922, în momentul în care numărul virusurilor cunoscute nu ajunsese încă la 40. De atunci, unii cercetători s-au străduit să găsească cel mai bun virus oncologic.

Este cert că celulele tumorale sînt mai sensibile la acțiunea virusurilor *in vitro* și uneori *in vivo*, decît celulele normale. Hallauer (29) arată că celulele carcinomului de șoarece permit cultura virusului pestei aviare *in vitro*, pe cînd culturile celulare făcute cu alte țesuturi de șoarece nu permit această cultură.

Virusurile neurotrope, după Moore (34) (36), sînt germeii care au acțiunea oncologică cea mai intensă. Comparînd rezultatele experiențelor publicate, sîntem ispitit să afirmăm că varianta neurotropă a unui virus dat este mai oncologică *in vivo* decît varianta inițială, cu care s-a pornit — „variante salbatică” izolată în natură: neurovacina pare mai activă (67) decît dermovaccina (108).

Virusul gripal, tulpina neurotropă NWS (139) (140), este mult mai oncologic decît tulpina comună de tip A (103).

Totuși, virusul amaril neurotrop (23) (106) nu este mai oncologic decît tulpina viscerotropă (22); iar virusul rabic fix nu este mai nociv pentru anumite tumori decît virusul de stradă (68), în timp ce virusul urlian (92) (93) — mult mai puțin neurotrop decît virusurile rabice fixe și de stradă — este mult mai oncologic *in vivo* decît aceste virusuri și decît virusul poliomieltic (45).

Nu trebuie deci să căutăm puterea oncologică exclusiv în calitățile intrinsece ale virusurilor, ci pe de o parte în afinitățile virusului în funcție de originea embrionară a neoplasmului și pe de altă parte în receptivitatea sau rezistența tumorii față de un virus sau altul, receptivitate sau rezistență dobîndită de către neoplasm de la organismul care îl găzduiește (71). Astfel, virusul pestos aviar, adaptat la șoarece, distruge epitelomul acestei specii animale, dar respectă integritatea carcinomului Pezore la iepure. Totuși, același virus pestos, adaptat la șoarece, suprimă facilitatea de grefă a sarcomului de șobolan, specie rezistentă față de acest virus (93); mai mult încă, acest virus posedă o acțiune oncologică netă atît asupra epitelioamelor, cit și asupra sarcoamelor de șoarece (93).

În lucrarea lor privind *Spectrul acțiunii virale asupra tumorilor ascitice de șoarece*, Koprowski și Love (45) afirmă că nu există o legătură între originea histologică a tumorilor ascitice de șoarece și sensibilitatea lor față de o serie întreagă de virusuri.

Virusul pădurilor Semliki, inoculat intramuscular la iepuri purtători de fibrom Shope, produce în scurt timp o necroză totală a tumorilor; or, același virus nu cultivă *in vitro* în celule normale de iepure și nu este patogen *in vivo* față de această specie animală.

Înseamnă deci că nici afinitățile virusurilor pentru sistemele țesuturi embrionare, nici afinitatea neurotropă dominantă și nici sensibilitatea speciei animale purtătoare de neoplasm față de un virus anumit nu determină în mod semnificativ procesul de oncologizare *in vivo* și cu atît mai puțin *in vitro*, unde lipsește factorul de rezistență față de germen, factor reprezentat de apărarea organismului.

Totuși, vastele cercetări făcute din 1922 și pînă astăzi au arătat că există numeroase virusuri oncologice, că este sigur că se vor mai găsi și alte virusuri oncologice, dar mai ales că *se vor putea obține anumite virusuri intens oncologice, prin adaptare*. În aceasta constă viitorul unei posibile terapii virale a cancerului.

La începutul acestei lucrări, am insistat asupra adaptării experimentale și spontane a virusurilor, fenomen care implică modificări ale proprietăților lor.

Se știe că virusul encefalitei ruse de primăvară-vară, transmisibil prin căpușă, inoculat la șoarece, invadează nevraxul și produce o encefalită letală. Agentul etiologic, descoperit în 1937 de Zilber, Levkovič, Gubladze, Ciurnakov și Soloviov, poate fi cultivat în tumorile de șoarece, însă omoară și animalul prin nevraxită. Trecut în serie de 10—20 de ori în țesuturi animale, virusul nu se mai generalizează în organismul animalului purtător de neoplasm și nu mai provoacă encefalita șoarecelui, chiar dacă este inoculat pe cale intracerebrală. Modificat în felul acesta, lipsit de neurotropismul său inițial, el capătă un „tumorotropism” intens, care se traduce printr-o oncologizare marcată.

Virusul encefalitei ruse de Extrem Orient nu își pierde neurotropismul său prin treceri succesive pe sarcomul Crocker 180, dar dobîndește o creștere intensă a proprietăților sale oncologice. Moore (83), care a realizat această adaptare, a mai obținut încă una a aceluiași virus: prin pasaje în serie în sarcomul osteogenetic Wagner, virusul a dobîndit calități oncologice foarte intense, pe care nu le manifesta față de tumorile la începutul experienței.

Schoen (128) insistă de asemenea asupra posibilității de adaptare a multor virusuri la tumori, pentru a le face necrozante față de neoplasme, schimbîndu-le astfel afinitatea inițială.

Pasajele virusului West-Nile, pe celule tumorale, au făcut ca acest virus să devină foarte necrozant față de aceste celule (88).

Adaptarea *in vitro* a virusului Newcastle la celulele sarcomului Ehrlich intensifică acțiunea necrozantă a virusului față de carcinomul scitic *in vivo* (24) (73).

Acste constatări au valoarea unui program de lucru.

Fără a intra în discuția mecanismului intim al acțiunii virusului asupra tumorilor și totodată acceptînd ipoteza virală a cancerului pe care am susținut-o în alte lucrări (100) (101), nu putem accepta interpretarea lui Koprowski (45) care atribuie oncologizarea fenomenului de *interferență*. Studiul interferenței nu ne-a obisnuit cu aspecte de necroză și de agocitoză, care caracterizează distrugerea tumorilor de către virusuri. De altfel, inhibarea creșterii tumorii și chiar dispariția ei pot fi provocate

de alți germeni în afara virusurilor și chiar de anumite toxine microbiene; de asemenea nu se poate presupune fenomenul de interferență între ipoteticul virus tumorigen și spirocheta palida [sarcomul Jensen de șobolan (51)], tulpina bacilului PM [sarcomul Rous (12)], bacilul Koch [sarcomul Rous (136)], bacteriofagi [carcinomul Ehrlich de șoarece (5), *Schistosippanum cruxi* (11)] sau chiar anumite toxine bacteriene [sarcomul 37 de șoarece (30), sarcomul No. 2 de șoarece (31)].

Mai ciudată este rezistența, uneori totală, pe care o prezintă față de carcinom șoareci care au scăpat indemni din infecția cu spirila febrei recurente (15). De asemenea, este interesantă sensibilitatea modificată a șoarecilor față de epiteliomul T-8 Guérin, în urma imunizării anti-vaccinale: grefele făcute 20 — 40 de zile după imunizarea antivaccinală dau un procent crescut de rezultate pozitive, apariția și evoluția tumorii sînt mai rapide și dimensiunea tumorilor mai mare decît la animalele martore; dimpotrivă, 60 sau în special 80 de zile după infecția vaccinală imunizantă, procentul de grefe pozitive este mult mai mic decît la martori, tumorile se dezvoltă mai încet și dimensiunea lor este mai mică (9).

Există o serie întreagă de fenomene care nu au fost încă studiate în amănunt și elucidate în problema vastă a oncolizei virale, problemă care poate rezerva încă surprize plăcute cercetătorului și poate și mijloace terapeutice eficiente în viitor.

În afară de adaptarea *in vivo* și *in vitro* a anumitor virusuri la tumori pentru a le face mai agresive față de neoplasme, ne putem închipui tratamente cu virusuri oncolitice judicioase alese, administrate succesiv, așa cum se încearcă astăzi în Institutul de inframicrobiologie din București, sau chiar substanțe citostatice asociate terapeuticilor cu virus oncolitic, experiențe inițiate de Costăchel, Nastac și Ilie (18).

Etapa cercetării de prospecție a virusurilor „sălbatic” oncolitice este perimată; cea de urmărire, mai interesantă, a „modelajului” virusurilor cunoscute, în vederea obținerii unor varietăți utile pentru distrugerea cancerului, este deschisă.

Variabilitatea dirijată a virusurilor poate duce la rezultate interesante în vastă și pasionantă problemă a oncolizei virale.

ОНКОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ВИРУСОВ

РЕЗЮМЕ

В этой работе академик Ш. С. Николау, являющийся вместе с Левадити инициатором исследований в области вирусного онколиза, делает краткий обзор многочисленным работам, появившимся в период, начиная с 1922 года и до настоящего времени.

Кроме результатов, полученных при опытах *in vivo* с использованием свыше чем 40 различных вирусов и *in vitro* — с 24 вирусами, критически обсуждаются мнения, высказанные различными авторами в связи с онколитическими свойствами вируса.

Будущим понятием, которое вытекает из этой работы, является наличие онколитических свойств, *адаптированных* в целях разрушения опухолей. Этап первоначального изучения „диких” онколитических вирусов можно считать устаревшим и уже открыт другой, более важный этап „моделирования” известных вирусов в целях получения их разновидностей, которые могут быть использованы для разрушения рака.

Экспериментальные изменения вируса русского весеннего энцефалита, вируса дальне-восточного энцефалита, вируса Западного Нила, вируса Нью-Кастля и т.д. — препараты „дикие” вирусы и онколитические вирусы — имеют значение в плане будущих работ.

Автор в связи с вирусной терапией опухолей высказывается за последовательное использование „моделированных” правильно отобранных с этой целью вирусов.

Интерпретацию явления вирусного онколиза как результат интерференции, предложенную американской школой во главе с Копровским, — академик Ш. С. Николау считает ошибочной.

ACTION ONCOLYTIQUE DE CERTAINS VIRUS

RÉSUMÉ

L'auteur, qui — avec C. Levaditi — prit l'initiative des recherches sur l'oncolyse virale, fait, dans ce travail, une synthèse des nombreux travaux de spécialité publiés à ce sujet, dans le monde entier, depuis 1922 et jusqu'à nos jours.

Outre les résultats obtenus par des expériences faites *in vivo*, avec plus de 40 virus, et *in vitro*, avec 24 virus, il discute, sous un angle critique, les diverses opinions des différents auteurs, sur les propriétés oncolytiques des inframicrobes.

Une notion importante, qui se dégage de ce travail, est celle de la propriété oncolytique du virus *adapté*, en vue de la destruction des tumeurs. Les recherches de prospecion, sur les virus « sauvages » oncolytiques, sont aujourd'hui primées; une deuxième étape, plus importante, commence: celle du « modelage » des virus connus, en vue d'obtenir certaines variétés utiles à la destruction du cancer.

Les modifications apportées par voie expérimentale au virus de l'encéphalite à tiques, à celui de l'encéphalite d'Extrême-Orient, aux virus West-Nile, Newcastle, etc., qui ont transformé les virus « sauvages » en virus oncolytiques, ont tout l'intérêt et la valeur d'un programme de travail.

L'auteur suggère, en sus, l'application successive des inframicrobes « modelés », et judicieusement sélectionnés, à la thérapie virale des tumeurs.

L'explication du phénomène d'oncolyse virale par le phénomène d'interférence, explication donnée par l'école américaine et, au premier chef, par Koprowski, est, de l'avis de l'auteur, entièrement erronée.

BIBLIOGRAFIE

1. Andrews H. C., citat după Syverton a. Berry, J. exp. Biol. a. Med., 1947, t. 86, p. 131.
2. Archetti J., Weston J. a. Wenner H.A., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1957, t. 95, p. 265.
3. Baron S. a. Rabson A.S., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1957, t. 96, p. 515.
4. Bernstein A. a. Siegel M., J. Immunol., 1955, t. 75, p. 377.
5. Black R., Arch. Viroforsch., 1940, t. 1, p. 481.
6. Block F. L., Reissig M. a. Melnick J. L., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1956, t. 103, p. 107.
7. Borrel A., Ann. Inst. Pasteur, 1903, t. 17, p. 99.
8. Burnet F. L., Ann. Inst. Pasteur, 1906, t. 20, p. 742.
9. Cajal N. și Nastac E., Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, t. 10, p. 417.
10. Calmette A. et Guérin P., Ann. Inst. Pasteur, 1901, t. 15, p. 161.
11. McCallum R. V. a. Fahey F. F., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1957, t. 94, p. 556.
12. Casperl W., Arch. a. d. Staats. Inst. f. exp. Therap., 1928, calet 21, p. 38.
13. Cheerer S. F. a. Dickes L., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1953, t. 83, p. 822.
14. Chester M., Southam M. C. a. Epstein D. K., Cancer Res., 1953, t. 13, p. 581.
15. Comsia O., C. R. Soc. Biol., 1928, t. 99, p. 900.
16. Cosobo V. J., Brown E. C. a. Cox H. R., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1957, t. 95, p. 471.
17. Costăchel O., Nastac E. și Ilie B., Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, t. 10, p. 425.
18. — Studii și cercet. inframicrobiol., 1960, t. 11, p. 31.
19. Crowl R. L. a. Syverton P. J., J. Immunol., 1955, t. 74, p. 160.
20. Eagle H., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1955, t. 89, p. 262.
21. Eagle H., Rabel K., Rowe W. P. a. Huebner R. J., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1956, t. 91, p. 361.
22. Findlay C. M. a. Roy J., Microscop. Soc., 1936, t. 54, p. 252.
23. Findlay C. M. a. McCallum R. V., Trans. roy. Soc. Trop. Med., 1937, t. 30, p. 607.
24. Flanagan A. D., Rove R. a. Tesar W., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1955, t. 90, p. 82.
25. Gey G. O., Coffman W. D. a. Kubicek M. N., Cancer Res., 1952, t. 12, p. 264.
26. Ginder R. D. a. Friedenwald F. W., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1951, t. 77, p. 272.
27. Habel K., Gregg N. C. a. McBride W. D., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1955, t. 90, p. 87.
28. Haber P. et Coqueuin M., C. R. Soc. Biol., 1937, t. 125, p. 238.
29. Hallauer C., citat după Syverton a. Berry, J. exp. Biol. a. Med., 1947, t. 86, p. 131.
30. Hawas F. et al., Proc. amer. Ass. Cancer Res., 1955, t. 2, nr. 2, p. 22.
31. — Proc. amer. Ass. Cancer Res., 1956, t. 2, nr. 2, p. 116.
32. Hillman N. R. a. Werner J. H., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1954, t. 85, p. 183.
33. Holzsperger H. J. et al., Cancer, 1957, nr. 3, p. 577.
34. Iwanenko H. A. a. ZIMOV, 1954, nr. 9.
35. Jungblut C. W. a. Kodza H., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1956, t. 96, p. 133.
36. Kidd G. J. a. Rous P., Proc. Soc. exp. Biol. N.Y., 1937, t. 37, p. 518.
37. — J. exp. Med., 1938, t. 68, p. 529.
38. — J. exp. Med., 1940, t. 71, p. 813.
39. Kausha A. G., Landschütz u. Sesthöff R., Z. Naturforsch., 1952, t. 7, p. 33.
40. Koprowska J., Amer. J. Path., 1953, t. 29, p. 1105.
41. Koprowska J. a. Koprowski H., Cancer Res., 1953, t. 13, p. 651.
42. — J. nat. Cancer Inst., 1953, t. 14, p. 627.
43. Koprowska J. a. Koprowski H., Proc. amer. Ass. Cancer Res., 1956, t. 2, p. 126.
44. Koprowski H. a. Love R., Proc. amer. Ass. Cancer Res., 1953, t. 30, p. 1350.
45. — Proc. amer. Ass. Cancer Res., 1954, t. 1, p. 26.
46. Koprowski H., Koprowska J. a. Love R., Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 1953, t. 39, p. 1147.
47. Koprowski H. a. Northon W. T., Canad. J. Publ. Hlth, 1950, t. 41, p. 37.
48. Kuwata T., Science, 1951, t. 114, p. 640.
49. — Yale J. Biol. Med., 1954, t. 27, p. 194.
50. Lacassagne A. et Nyka L., citat după Rous a. Kidd, J. exp. Med., 1938, t. 67, p. 399.
51. Lenartowicz J. et Nowithki W., Čsl. Derm., 1935, t. 15, p. 286.
52. Levaditi C., C. R. Acad. Sci., 1921, t. 173, p. 370.
53. Levaditi C. et Haber P., C. R. Acad. Sci., 1936, t. 202, p. 1214.
54. — Rev. Immunol., 1937, t. 3, p. 5.
55. Levaditi C., Havier P. et Nicolau S., C. R. Soc. Biol., 1921, t. 85, p. 287.
56. — C. R. Soc. Biol., 1921, t. 85, p. 345.
57. Levaditi C. et Nicolau S., C. R. Acad. Sci., 1921, t. 173, p. 794.
58. — C. R. Acad. Sci., 1921, t. 173, p. 870.
59. — C. R. Acad. Sci., 1922, t. 174, p. 249.
60. — C. R. Acad. Sci., 1922, t. 174, p. 1649.
61. — C. R. Acad. Sci., 1922, t. 174, p. 778.
62. — C. R. Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 77.
63. — C. R. Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 928.
64. — C. R. Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 986.
65. — C. R. Soc. Biol., 1922, t. 87, p. 498.
66. — Ann. Inst. Pasteur, 1923, t. 37, p. 1.
67. — Ann. Inst. Pasteur, 1923, t. 37, p. 443.
68. Levaditi C. et Schoen R., C. R. Acad. Sci., 1936, t. 202, p. 702.
69. — C. R. Soc. Biol., 1936, t. 122, p. 736.
70. — C. R. Soc. Biol., 1937, t. 125, p. 607.
71. Levaditi C., Schoen R. et Reinis L., C. R. Soc. Biol., 1937, t. 124, p. 711.
72. — C. R. Soc. Biol., 1937, t. 124, p. 793.
73. Lewy H. B. a. Snellhoker L. F., J. Infect. Dis., 1956, t. 98, p. 270.
74. Lipschütz C., Zbl. Bakt., 1908, t. 46, p. 620.
75. Love R., Koprowski H. a. Cox H., Cancer Res., 1953, t. 13, p. 350.
76. Love R. a. Sharpless R. G., Cancer Res., 1954, t. 14, p. 640.
77. — Cancer Res., 1954, t. 14, p. 758.
78. — Proc. amer. Ass. Cancer Res., 1954, t. 1, p. 29.
79. Lustig De E. a. Farodi S. A., Rev. Inst. Malbran, 1950-1953.
80. Lustig De E. S., Teyssié Alt., Ugazio D., C. R. Soc. Biol., 1957, t. 151, p. 1756; Rev. Soc. argent. Biol., 1957, t. 33, p. 183.
81. Mellanby B., J. Path. Bact., 1935, t. 46, p. 447.
82. Moore B. A., Cancer Res., 1949, t. 9, p. 525.
83. — Cancer Res., 1949, t. 9, p. 611.
84. — Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1951, t. 71, p. 749.
85. — Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1952, t. 79, p. 663.
86. Myp E. A. *Роль вирусов в возникновении опухолей*, Медгиз, Москва, 1953, стр. 104.
87. Moore E. A., Proc. amer. Ass. Cancer Res., 1954, t. 1, p. 36.
88. — Proc. amer. Ass. Cancer Res., 1955, t. 2, p. 36.
89. Moore E. A., Diamond C. L., Mackey H. H. a. Sabachew L., Proc. amer. Ass. Cancer Res., 1955, t. 2, p. 498.
90. Moore E. A. a. O'Connor S., Cancer Res., 1950, nr. 3, p. 886.
91. Murphy L. C., Habbell E. G. a. Jager R. H., Amer. J. Vet. Res., 1955, t. 16, p. 304.
92. Nastac E., Acta Virologica, 1959, t. 3, nr. 2, p. 421.
93. — Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, t. 9, p. 213.
94. Nastac E. și Sărăteanu D., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1958, t. 9, p. 421.
95. Nastac E. și Fuhrer B., Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, t. 10, p. 173.

96. Nastac E. și Fuhrer B., Studii și cercet. inframicrobiol., 1960, t. 11, p. 89.
97. Nicolau Șt. S., *Elemente de inframicrobiologie generală*, Ed. Acad. R.P.R., 1954, p. 263.
98. Nicolau Șt. S. și Cajal N., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1955, t. 6, p. 525.
99. Nicolau Șt. S., Microbiol., parazitol. și epidemiol., 1960, t. 5, p. 109.
100. Nicolau Șt. S., *Cancer și virusuri*, Ed. Acad. R.P.R., 1955.
101. Nicolau Șt. S. și Cajal N., Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, t. 8, p. 493.
102. Orsi E. V., Love R. a. Koprowski H., Cancer Res., 1955, nr. 2, p. 1 și 38.
103. Parodi S. A., Lustig De E. S. a. Pahn J., Rev. Inst. Malbran, 1950-1953, t. 15, p. 275.
104. Pearce L. a. Rivers Th., J. exp. Med., 1927, t. 47, p. 81.
105. Pollard M. a. Russell H. R., Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1952, t. 80, p. 574.
106. Pollard M., Russell H. R. a. Snyder G., Texas Rep. Biol. Med., 1954, t. 12, p. 338.
107. Randall C. C., Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1957, t. 95, p. 508.
108. Rivers Th. a. Pearce L., J. exp. Med., 1925, t. 42, p. 523.
109. Rowe W. P., Hartley J. W. a. Huebner R., Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1956, t. 91, p. 320.
110. Roskin G. u. Exempliarskaia L., Z. Krebsforsch., 1931, t. 34, p. 628.
111. Rous P., Beard a. Kidd G. J., J. exp. Med., 1936, t. 64, p. 385.
112. Rous P. a. Kidd G. J., Science, 1936, t. 83, p. 468.
113. — J. exp. Med., 1938, t. 67, p. 399.
114. — J. exp. Med., 1940, t. 71, p. 787.
115. Scherer F. W., Syverton T. J. a. Gey G. O., J. exp. Med., 1953, t. 97, p. 695.
116. Scherer F. W. a. Syverton T. J., Amer. J. Path., 1954, t. 30, p. 1057.
117. — Amer. J. Path., 1955, t. 31, p. 31.
118. Schoen M. R., C. R. Soc. Biol., 1937, t. 125, p. 939.
120. — C. R. Acad. Sci., 1937, t. 204, p. 1903.
121. — Ann. Inst. Pasteur, 1938, t. 60, p. 499.
122. — C. R. Soc. Biol., 1938, t. 127, p. 677.
123. — C. R. Soc. Biol., 1938, t. 128, p. 135.
124. — Bull. Acad. Méd. Paris, 1939, t. 121, p. 281.
125. — C. R. Soc. Biol., 1939, t. 131, p. 992.
126. Шен М. Р., *Проблемы онкологической вирусологии*, 1949, Медгиз, Москва, т. II, стр. 129.
128. — ЖМЭИ, 1954, № 10.
129. Sharpless R. G., Davies G. M. a. Cox H. R., Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1950, t. 73, p. 270.
130. Southern M. G., Bronstein B. a. Webber F. L., Cancer Res., 1951, t. 11, p. 669.
131. Southern M. G. a. Moore E. A., Amer. J. Trop. Med., 1951, t. 31, p. 724.
132. Suskind R. G., Huebner R. J., Rowe W. P. a. Love R., Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1957, t. 95, p. 309.
133. Syverton T. J. a. Berry G. P., J. exp. Biol. a. Med., 1947, t. 86, p. 131.
134. Syverton T. J., Scherer F. W. a. Ellwood F. M., J. Lab. clin. Med., 1954, t. 43, p. 386.
135. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1954, t. 58, p. 1056.
136. Teutschlaender O., Klin. Woch., 1929, t. 8, p. 1606.
137. Toolan H. W., Cancer Res., 1953, t. 13, p. 389.
138. Turner J. C. a. Mulliken B., Cancer Res., 1947, t. 7, p. 774.
139. Wagner R. R., J. Immunol., 1953, t. 71, p. 253.
140. — Cancer Res., 1954, t. 14, p. 377.

CERCETARI COMPARATIVE ASUPRA INCIDENȚEI ANTICORPILOR ANTIPOLIOMIELITICI LA COPII DIN R.P.R., VACCINAȚI ȘI NEVACCINAȚI

DE

N. CAJAL, M. IANCONESCU, I. ADERCA, EL. OPRESCU, G. DANIELESCU
ȘI A. BÎRCAComunicare prezentată la Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R.
În ședința din 24 mai 1960

În cercetări anterioare (1) (2), am arătat că în condițiile epidemiologice ale țării noastre, anticorpii neutralizanti față de cel puțin un tip antigenic de virus poliomielitice se întâlnesc într-o proporție foarte mare (85,3%) la populația infantilă, atât din mediul urban cit și din cel rural, dovadă o intensă imunizare ocultă prin îmbolnăviri inaparente clinice.

Astfel, incidența anticorpilor față de cel puțin un tip antigenic de virus poliomielitice este foarte crescută în primele 3 luni de viață (dată anticorpilor materni) (77%), scade apoi treptat în lunile următoare, prezentând un minim la grupa de vîrstă 7-12 luni (17,9%), pentru ca la vîrsta de un an să crească cu fiecare grupă de vîrstă, astfel încît între 13 și 15 ani, proporția serurilor pozitive față de cel puțin un tip antigenic să atingă 100%.

În momentul actual în țara noastră, se constată — ca de altfel în alte țări — o scădere evidentă a morbidității prin poliomielită. Această situație a coïncis cu introducerea masivă a vaccinării antipoliomielitice cu vaccinuri inactivate de tip Salk. Această perioadă însă, se caracterizează și printr-o scădere asemănătoare a numărului de îmbolnăviri de poliomielită și în numeroase localități rurale de pe teritoriul nostru, în care vaccinările specifice nu fuseseră încă efectuate. Concomitent cu această situație, ne-a apărut interesant să primim sporadicii bolnavi de poliomielită din acești ani, se găseau și copii anterior vaccinați, dar, ne-a impresionat mai ales faptul că la unii copii nu am putut decela, după

vaccinare, apariția constantă de anticorpi neutralizanți față de virusul poliomielitic.

Toate acestea ne-au determinat să întreprindem un studiu comparativ al incidenței anticorpilor antipoliomielitici la populația infantilă vaccinată cu vaccinuri cu virusuri inactivate. Rezultatele obținute din aceste noi cercetări ale noastre — credem — probleme de interes practic, constituie obiectul acestei lucrări.

Studiul nostru a cuprins un număr de 371 de seruri recoltate de copii a căror vîrstă a variat de la 4 luni la 7 ani.

Aceste cercetări au fost întreprinse prin teste de seroneutralizare făcute pe culturi de celule embrionare umane obținute prin tripsinizare (Serurile au fost titrate în diluția 1/4 față de 100 DIC₅₀ de virus poliomielitic de tip I (Brunhilde), tip II (MEF₁) și tip III (Sankett).

Citirea rezultatelor s-a făcut microscopice la 4—6 zile de la inoculare, considerîndu-se lipsa apariției efectului citopatogen ca indicator al prezenței anticorpilor antipoliomielitici pentru tipul respectiv de virus.

Rezultatele obținute de noi pot fi urmărite în graficele alăturat. Din examinarea lor în ansamblu, se constată că, în general, numărul serurilor ce conțin anticorpi neutralizanți față de cel puțin un tip de virus poliomielitic nu diferă în ceea ce privește proveniența de la vaccinați sau nevaccinați (50, respectiv 60,5%). Proportia a fost stabilită numai pentru grupele de vîrstă ce ne-au interesat în studiul nostru comparativ 4 luni — 7 ani.

Apreciate procentual și raportate la grupele de vîrstă studiate aceste rezultate sînt înregistrate în graficul din figura 1.

Din acest grafic se poate vedea că incidența anticorpilor față de cel puțin un tip de virus poliomielitic este scăzută între 4 și 12 luni, foarte puțin deosebită între vaccinați și nevaccinați, pentru ca de la vîrsta de 1 an să crească brusc la nevaccinați, atîngînd un procent de 77, și mult mai puțin la vaccinați (40%), atîngînd un procent de 40% (mai puțin vizibil cu fiecare grupă de vîrstă, cu foarte mici deosebiri în favoarea nevaccinaților, pentru ca între 5 și 7 ani să atingă valori maxime egale (93, respectiv 92%), la cele două grupuri.

Incidența acestor anticorpi în funcție de tipul antigenic al virusului poliomielitic poate fi urmărită în figurile 2, 3 și 4.

Astfel, pe graficul din figura 2 se poate vedea că în primul an de viață, anticorpii de tip I se găsesc la valori foarte coborîte, dar au apărut de 5—7 ani, valorile se egalizează, întîlnindu-se în ambele grupe valori de peste 70% seruri pozitive.

Diferența cea mai evidentă în cazul anticorpilor de tip I se întîlnește la vîrsta de 1—2 ani.

În cazul anticorpilor de tip II și III (fig. 3 și 4), situația este însă scîrbușă (mai scîrbușă în cazul celor de tip III), pentru ca de la vîrsta de 1 an să înceapă să crească vizibil cu fiecare grupă de vîrstă. Incidența acestor anticorpi este ceva mai crescută în serurile provenite de la cei

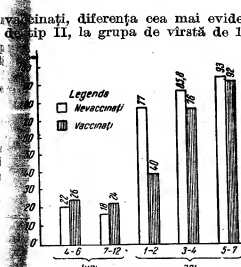


Fig. 1. — Incidența anticorpilor pentru cel puțin un tip de virus poliomielitic, la copii nevaccinați și vaccinați antipoliomielitici.

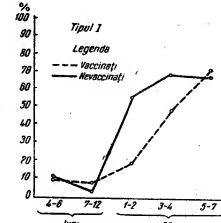


Fig. 2. — Incidența anticorpilor anti-poliomielitici de tip I la copii nevaccinați și vaccinați antipoliomielitici.

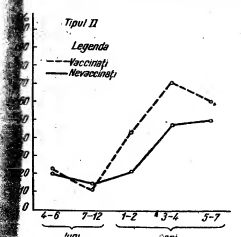


Fig. 3. — Incidența anticorpilor antipoliomielitici de tip II la copii nevaccinați și vaccinați antipoliomielitici.

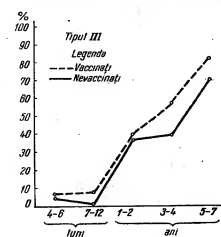


Fig. 4. — Incidența anticorpilor antipoliomielitici de tip III la copii nevaccinați și vaccinați antipoliomielitici.

Analizînd în totalitate aceste rezultate constatăm că — în condițiile noastre — există numai mici deosebiri între incidența anticorpilor antipoliomielitici la copii nevaccinați sau vaccinați cu virusuri inactivate (vaccin francez sau canadian). Diferențele constatate la grupa de vîrstă

1—2 ani, în avantajul lotului nevaccinat și care sînt datorite anticorpilor de tip I, se datoresc după părerea noastră caracterelor epidemice deosebite în momentul recoltării serurilor cercetate, lotul nevaccinat fiind studiat într-o perioadă mai apropiată de ultimul val epidemic.

Cît privește incidența mai crescută a anticorpilor de tip II la cei vaccinați, este probabil că această situație să fie datorită apariției unei anticorpii anamnestic și poate unui răspuns mai bun la vaccinare, deci în cazul anticorpilor de tip I.

Dat fiind că rezultatele cercetărilor noastre nu au permis o apreciere exactă a eficienței vaccinării antipoliomielitice cu virusuri inactivate, am urmărit într-o colectivitate închisă incidența anticorpilor la copii cuprinși în grupa de vîrstă 7—12 luni, care în cercetările noastre anterioare s-a dovedit a fi cea mai săracă în anticorpi.

Acest sondaj l-am efectuat la 6 luni după cea de-a doua injecție de vaccin inactivat.

Au fost testate serurile provenind de la 45 de copii.

Reacțiile de neutralizare ne-au arătat că 33 (73%) din aceștia, în ciuda vaccinării, au rămas trinegativi și că numai 12 copii (27%) prezintă anticorpi pentru unul sau două tipuri antigenice de virus poliomicelitic. Dintre aceștia, 13% aveau anticorpi pentru tipul I sau II și numai 6% pentru tipul III. Două seruri au fost bipozitive și 10 seruri monozitive.

★

Încercînd să interpretăm prin prisma rezultatelor noastre aspectele epidemiologice ale poliomielitei din perioada ce corespunde instaurării vaccinării specifice cu virusuri inactivate, trebuie să constatăm că eficiența vaccinului cu virusuri inactivate ne apare redusă. În consecință, gîme vaccinării, ei și momentul postepidemic în care a fost făcută, asemenea exclus, ca lipsa de anticorpi neutralizanți decelabili prin metodele noastre să nu ogîndească într-un total starea reală de rezistență specifică. Indiferent însă de valabilitatea uneia sau alteia dintre aceste ipoteze, grandioasa și clocoventa experiență realizată de M. P. Cimanakov și colaboratori (4) cu vaccinul cu tulpinile atenuate ale lui Sabin, vaccinare constant urmată de dezvoltarea anticorpilor specifici, obligă generalizarea introducerii vaccinării antipoliomielitice cu virusuri vii modificate.

CONCLUZII

1. Incidența anticorpilor antipoliomielitici în țara noastră la copii nevaccinați sau la cei vaccinați cu virusuri inactivate este în general foarte apropiată.
2. Vaccinul cu virusuri inactivate de tip Salk, extrem de util într-un prim stadiu al luptei antipoliomielitice, trebuie înlocuit cu un vaccin cu tulpini de virusuri vii modificate.

Institutul de Infimicrobiologie
al Academiei R.P.R.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ О НАХОЖДЕНИИ НЕЙТРАЛИЗИРУЮЩИХ ПОЛИОМИЕЛИТ АНТИТЕЛ У ВАКЦИНИРОВАННЫХ И НЕВАКЦИНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ В РНР

РЕЗЮМЕ

Изучая на клеточных культурах человеческого эмбриона сравнительную частоту нахождения нейтрализирующих полиомиелит типовых антител у 371 ребенка в возрасте от 4 месяцев до 7 лет до или после вакцинации инактивированной вакциной против полиомиелита, авторы пришли к заключению, что практически не существует никакой разницы между двумя вышеуказанными группами.

В то же время исследование антител у 45 детей в закрытом коллективе, проведенное спустя 6 месяцев после вакцинации, показало, что, несмотря на вакцинацию, 33 (73%) ребенка остались трижды отрицательными и, что лишь у 12 (27%) детей наблюдались антитела в отношении одного или двух антигенных типов вирусов полиомиелита (43% для типа I или II, 6% для типа III).

По этой причине авторы настаивают на замене инактивированной вакцины типа Солка вакциной, содержащей аттенуированный живой вирус.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Нахождение антител хотя бы для одного типа вируса полиомиелита у невакцинированных и вакцинированных против полиомиелита детей.

Рис. 2. — Частота нахождения антиполиомиелитических антител первого типа у невакцинированных и вакцинированных против полиомиелита детей.

Рис. 3. — Частота нахождения антиполиомиелитических антител второго типа у вакцинированных и невакцинированных против полиомиелита детей.

Рис. 4. — Частота нахождения антиполиомиелитических антител третьего типа у вакцинированных и невакцинированных против полиомиелита детей.

RECHERCHES COMPARATIVES SUR L'INCIDENCE DES ANTICORPS ANTIPOLIOMYELITIQUES CHEZ DES ENFANTS DE LA R. P. ROUMAINE, VACCINÉS ET NON VACCINÉS

RÉSUMÉ

Les auteurs ont entrepris, sur des cultures de cellules d'embryon humain, une étude comparative de l'incidence des anticorps neutralisants poliomyélitiques de type chez 371 enfants — âgés de 4 mois à 7 ans —, avant ou après la vaccination antipoliomyélitique avec du vaccin inactivé.

Ils ont constaté qu'il n'y a pratiquement pas de différences entre les 2 groupes.

Simultanément, l'étude des anticorps chez 45 enfants d'une collectivité close, effectuée 6 mois après la vaccination, a démontré que, en dépit de la vaccination, 33 enfants (73%) étaient demeurés trindgatiți et que 12 seulement (27%) présentaient des anticorps pour un ou deux types antigéniques de virus poliomyélitiques (13% pour le type I ou II, 6% pour le type III).

En conséquence, les auteurs préconisent la substitution au vaccin inactivé, du type Salk, d'un vaccin à virus vivants modifiés.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Incidence des anticorps pour tout au moins un type de virus poliomyélitique, chez les enfants non vaccinés et vaccinés contre la poliomyélite.
Fig. 2. — Incidence des anticorps antipoliomyélitiques du type I, chez les enfants non vaccinés et vaccinés contre la poliomyélite.
Fig. 3. — Incidence des anticorps antipoliomyélitiques du type II, chez les enfants non vaccinés et vaccinés contre la poliomyélite.
Fig. 4. — Incidence des anticorps antipoliomyélitiques du type III, chez les enfants non vaccinés et vaccinés contre la poliomyélite.

BIBLIOGRAPHIE

1. N. Cajal, I. Aderca, M. Iancușescu, E. I. Opreșcu și A. Bircă, *Studii și cercet. Inframicrobiol.*, 1959, t. X, nr. 3, p. 281.
2. N. Cajal, I. Aderca, M. Iancușescu, E. I. Opreșcu, G. Danielescu și A. Bircă, *Microbiol. epidemiol. parazitol.*, 1960, nr. 1, p. 47.
3. I. Aderca, M. Iancușescu și M. Nachtigal, *Studii și cercet. Inframicrobiol.*, 1959, t. X, nr. 2, p. 157.
4. M. P. Ciunakov et al., *On mass oral immunization of population in the Soviet Union, against poliomyelitis with live vaccine from A. B. Sabin attenuate strains*, Rapport nr. 3, Acad. of Med.-Sci. U.S.S.R., Moscova, 1960.

HETEROGENITATEA UNOR VARIANTE DE VIRUS GRIPAL TESTATA PRIN TEHNICA DILUȚIILOR LIMITE INFECTANTE

DE

A. DEREVICI

Comunicare prezentată la Institutul de Inframicrobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 18 aprilie 1960

Procesul selecției naturale, care asigură supraviețuirea virusurilor gripale printr-o specie, se concretizează prin existența ca tulpină dominantă, într-o anumită perioadă, a unui singur tip de virus gripal; acesta se prezintă cu o structură biologică parțial sau total modificată, comparativ cu virusurile care au existat anterior (1) (20) (21) (18).

Restructurarea corpusecului virotic gripal este posibilă prin cunoscuta sa disociere în subunități, în faza de eclipsă, precum și prin condițiile mereu schimbate ale organismului gazdă, supus agresiunii acestui germen ce are un ritm foarte rapid de multiplicare și difuzare (10) (11) (7).

În cazul persistenței virusului gripal într-o populație cu densitate mică, el suferă mai puține treceri, ceea ce îi permite să-și conserve individualitatea sa oarecum nemodificată și să poată fi regăsit sporadic (17) (6) (5).

Unele cercetări semnalează posibilitatea dezvoltării concomitente în același organism a două tulpini de virus gripal, fără ca acestea să-și piardă caracteristicile (15). Alte lucrări analizează posibilitatea apariției, în aceleași condiții, a unei populații mixte, care prezintă caracteristici aparținând uneia sau altuia din virusurile precedente (8).

Asemenea aspecte am constatat și noi pe materiale recoltate în țară, în epidemia de gripă din februarie-martie 1959.

Derevici și colaboratori (4), Bronițki și colaboratori (2), au stabilit prin metode serologice că la începutul epidemiei s-au izolat tulpini de virus gripal de tip A/PR 8, apoi, curând în cursul epidemiei, tipul pandemic asiatic A₂, iar alte tulpini prezentau o structură mixtă, aparținând serologic tipului A și A₂, această din urmă fracțiune fiind prevalentă.

Portocală și colaboratori (19), studiind cu ajutorul microscopului electronic morfologia acestei tulpini mixte, ajung la concluzia că ea este constituită din elemente care amintesc atât pe cele de tip A, cât și cele ale tipului A₂. Curba dimensiunilor corpusculilor acestui tip prezintă două maxime complet individualizate, una aparținând curbei tipului A, având dimensiunea de $96,9 \pm 0,6$ mμ, și a doua, aparținând virusului A₂, cu dimensiuni predominante $124,2 \pm 6,4$ mμ.

Portocală și colaboratori arată că din punct de vedere morfologic rezultatele permit a conchide existența celor două tipuri de virus, ca amestec fizic.

Pentru a cerceta și sub alte aspecte aceste tulpini, am recurs la tehnica diluțiilor limitate, care permite punerea în evidență a individualității componentelor dintr-o suspensie virotică, fie ea linită pură, fie ea corpusculi elementari de structură antigenică complexă. Rezultatele sînt prezentate în această lucrare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Principiu. Tehnica diluțiilor limitate infectante (15) (16) folosește inoculări de virus diluat, astfel încît să conțină mai puțin decît o doză infectantă ($1 ID_{50} = 10^{-2.5}$).

După stabilirea ID_{50} se fac diferite diluții, astfel încît să se ajungă la aceea care nu mai permite cultivarea virusului, ceea ce se obține folosind pentru inoculări 75% sau 33% din doza limită infectantă (ID_{50}).

Loturi paralele de ouă embrionate se inoculează cu aceleași diluții de virus supuse seroneutralizării cu seruri imune, și anume, una din serii cu seruri imune față de unul din tipurile de virus, alta cu seruri imune față de celălalt tip de virus care intervine în componența suspensiei mixte.

Virusul folosit este tulpina de virus gripal de tip mixt A + A₂, care a fost izolată dintr-o spălătură nazofaringiană prelevată de la un bolnav cu manifestări de gripă, în cursul epidemiei din 1959, prin inoculări pe oul embrionat de 10 zile, pe cale intraamniotică. După adaptare, tulpina este menținută — 6 treceri — prin inoculări pe cale intraamniotică.

Serurile imune anti A și anti A₂ au fost preparate prin imunizarea coccilor cu una sau alta din aceste tulpini, izolate la începutul epidemiei din 1959. Aceste seruri au servit la caracterizarea tulpinii cercetate drept tulpină serologică mixtă, ea fiind inhibată atât de serul imun anti A, cit și, în mai mare măsură de serul imun anti A₂. Tulpina mixtă A + A₂ folosită ca antigen în imunizarea coccilor, determină formarea de anticorpi anti A și prevalent anticorpi anti A₂.

Tulpină Bă/59	Ser anti A 1/320	Ser anti A ₂ 1/640
Ser Bă/59	Antigen A 1/320	Antigen A ₂ 1/640

Seroneutralizarea se execută cu diferite diluții de virus, și anume $1 ID_{50}$, 75% și 33% din $1 ID_{50}$.

Aceste diluții sînt puse în contact, în părți egale, cu serul imun anti A sau anti A₂, diluat fie 1/5, fie 1/15. Se menține amestecul 2 ore la temperatura camerei și peste noapte la +4°C. Se inoculează cu cite 0,2 ml din fiecare amestec loturi de cite 10 ouă embrionate în vîrstă de 10 zile, care se mențin apoi 48 de ore la 37°, după acest interval se trec la frigider la +4° pentru 24 de ore (lot I, II, III, IV, V).

Reacția de hemaglutinare și hemaglutinoinhibare. Se prelevă individual lichidul alantoidian din fiecare ou, care este testat pentru cultivarea virusului prin reacția de hemaglutinare cu o suspensie de hematii de găină și apoi prin HAI cu seruri imune anti A sau anti A₂. După comportarea față de aceste seruri se stabilește comparativ cu loturile inoculate cu aceleași produse, dar netratate cu ser, care componentă a fost neutralizată parțial sau total.

REZULTATE

Rezultatele experimentației sînt consemnate în tabelul nr. 1 și graficul din figura 1.

Tabelul nr. 1

Comportarea în hemaglutinoinhibare a virusului mixt A + A₂ cultivat în diferite diluții, înainte și după neutralizare cu seruri imune anti A sau anti A₂

Produce virus Bă/59	Inhibat de ser A și A ₂	Inhibat de ser A ₂	No cultivă
1 ID_{50}	6/9	2/9	1/9
1 ID_{50} + ser A 1/5	2/10	4/10	4/10
1 ID_{50} + ser A ₂ 1/15	6/10	1/10	3/10
1 ID_{50} + ser A ₂ 1/5	0/10	0/10	10/10
1 ID_{50} + ser A ₂ 1/15	2/10	2/10	6/10
75% din 1 ID_{50}	3/10	4/10	3/10
75% din 1 ID_{50} + ser A 1/5	1/7	1/7	5/7
75% din 1 ID_{50} + ser A 1/15	3/7	4/7	—
75% din 1 ID_{50} + ser A ₂ 1/5	0/10	0/10	10/10
75% din 1 ID_{50} + ser A ₂ 1/15	0/10	0/10	10/10
33% din 1 ID_{50}	0/7	0/7	7/7
33% din 1 ID_{50} + ser A 1/5	0/3	0/3	3/3
33% din 1 ID_{50} + ser A 1/15	1/10	3/10	6/10
33% din 1 ID_{50} + ser A ₂ 1/5	0/9	0/9	9/9
33% din 1 ID_{50} + ser A ₂ 1/15	0/9	0/9	9/9

Notă. Numitorul arată numărul de ouă folosite în experiment, iar numărătorul reprezintă numărul de ouă care au dat reacții HAI pozitive.

Din tabelul nr. 1 și figura 1 rezultă că inoculind tulpina Bă/59 ($1 ID_{50}$ și 75% și 33% ID_{50}) se obțin: a) tulpini ce sînt inhibate de ambele seruri

A și A₂ și unele care sînt inhibate numai de serul A₂ (fracțiunea dominantă); b) serul imun anti A neutralizează în parte fracția A, dînd mai puține tulpini inhibate dublu. La parte din ouă neutralizarea este totală.

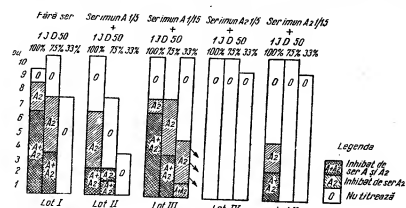


Fig. 1. — Comportarea tulpinilor mixte A + A₂ în tehnica diluțiilor limite infectante.

Serul imun A₂ neutralizează complet tulpina, cu excepția experienței în care serul imun anti A₂ este diluat (1/15), iar tulpina este relativ concen-

Tabelul nr. 2
Subculturi din tulpina A₂ rezultate din lotul inoculat cu 33% din 1 ID₅₀ tratat cu ser imun anti A, diluat 1/15

Produce	Inhibat de ser A și A ₂	Inhibat de ser A ₂	Nu titreză
Ou 2 (ca atare)	0/8	8/8	0/8
Ou 2 tratat cu ser A ₂	0/8	2/8	6/8
Ou 3 (ca atare)	1/7	6/7	0/7
Ou 3 tratat cu ser A ₂	0/7	1/7	6/7
Ou 4 (ca atare)	4/6	2/6	0/6
Ou 4 tratat cu ser A ₂	0/7	2/7	5/7

trată (1 ID₅₀) și unde se obțin cele 3 feluri de tulpini (inhibate de ser A și A₂, inhibate numai de ser A₂ și complet neutralizate).

Pentru a vedea dacă tipul A₂ obținut neutralizate, am executat subculturi cu tulpinile de tip A₂ rezultate din lotul de ouă inoculat cu 33% din 1 ID₅₀ neutralizat cu ser imun anti A diluat 1/15 (figura 1, lot III, coloana marcată cu săgeți — ou 2, 3, 4). Paralel, aceeași produse au fost neutralizate cu ser imun A₂ (tabelul nr. 2 și figura 2).

Din experimente reiese că într-un caz (ou 2), tipul A₂ se menține, dînd tulpini numai de tip A₂, iar în alte două cazuri tipul A₂ dă în subcul-

tură atît tulpini de tip A₂, cît și tulpini mixte ce sînt dublu inhibate de ser A și de ser A₂. Aceste tulpini, cultivate mai departe, dau în subculturi tulpini A₂ și de tip A + A₂.

Aceleși tulpini tratate cu ser A₂ sînt în mare parte neutralizate, dînd însă și tulpini de tip A și de tip A + A₂.

Precum reiese din experiențe nu s-au obținut în subculturi tulpini pure de tip A. Această tulpină a fost pusă în evidență în altă experiență.

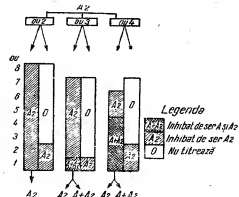


Fig. 2. — Subculturi din virusul A₂ diiectat prin tehnica diluțiilor limite infectante din tulpina mixtă A + A₂ (33% din 1 ID₅₀ + ser imun A 1/15, lot III).

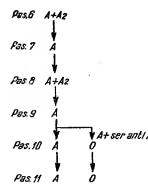


Fig. 3. — Trecri în serie din tulpina mixtă A + A₂.

Investigațiile noastre asupra tulpinii mixte A + A₂ au fost continuate prin pasaje în serie cu același produs inițial (pasajul 6 al tulpinii mixte A + A₂), care titra în hemaglutinoinhibare 1/320 cu ser imun anti A și 1/640 cu ser imun anti A₂. Am putut stabili că în pasajul 7 nu s cultivat decât virusul A; subculturi din lichidole acestor ouă dău în pasajul 8 din nou virus de tip mixt A + A₂, iar în subculturi (pasaj 9, 10 și 11) se obține numai virus de tip A.

Seronutralizarea efectuată la pasajul 9 cu produs de tip A și ser imun A neutralizează complet tulpina, iar pasajul orb efectuat din acest produs rămîne negativ (figura 3).

DISCUȚII

Rezultatele obținute prin aplicarea tehnicii diluțiilor limite infectante sau a pasajelor în serie la studiul tulpinii mixte de virus gripal (Bă/59) permit a o clasifica ca o tulpină instabilă. Este o tulpină „de tranziție”, conținînd o populație mixtă reprezentată predominant prin particule de tip A₂, prin particule mai puțin numeroase de tip A și prin particule mixte A + A₂.

Se cunoaște posibilitatea ca hemaglutinina din aceeași particulă de virus să fie dublu neutralizată, atunci când particula este formată dintr-un mozaic de antigene părinte (12).

Există de asemenea cazul în care structura corpusculului elementar fiind instabilă, apar în subculturi forme care nu păstrează proprietățile inițiale pure; asemenea aspect l-am constatat și noi (fig. 2 și 3).

Pe de altă parte, existența unei duble populații de virus, în proporție una față de cealaltă, explică după Liu și Henle (15) de ce în subculturi nu apar totdeauna populații duble. Este cazul suspensiei noastre, în care componenta A_2 este în exces față de A_1 , așa cum reiese și din studiul electronoptic în cercetările lui Portocallă și colaboratori (19).

Nu trebuie să neglijăm a menționa și rolul celulei gazdă, a cărei receptivitate diferă în natură după gradul de imunizare. Numai coroborând potențialul biologic al complexului virus-celulă gazdă, vom găsi în parte și explicarea apariției variantelor în natură.

CONCLUZII

1. Prin inocularea tulpinii gripale în doză de 1 ID₅₀ și 75% din 1 ID₅₀ se obțin tulpini ce sînt inhibitate de ambele seruri A_1 și A_2 , precum și unele care sînt inhibitate numai de serul imun A_2 , fracțiunea dominantă.
2. Serul imun anti A_1 neutralizează în parte fracțiunea A_1 , rezultînd în subculturi mai puține tulpini de tip $A_1 + A_2$ sau numai de tip A_2 .
3. Serul imun anti A_2 neutralizează complet tulpina mixtă $A_1 + A_2$, cu excepția unui lot în care rezultă tulpini mixte $A_1 + A_2$ și altele de tip A_2 .
4. Subculturi din tulpina A_2 rezultată din inocularea a 33% din 1 ID₅₀ neutralizată cu ser imun anti A_1 1/15, pun în evidență fie numai tulpini de tip A_2 , fie și tulpini mixte $A_1 + A_2$, aspect ce se menține și în subculturile acestora.
5. Prin tehnica diluțiilor limită nu se pot obține tulpini pure de tip A_1 .
6. Individualizarea tulpinii A_1 din tulpina mixtă $A_1 + A_2$ a fost obținută într-un singur caz în decursul pasajelor în serie din al 6-lea pasaj tulpinii mixte $A_1 + A_2$. De la pasajul 7 pînă la al 11-lea, cultivarea pozitivă pentru tulpina A_1 a fost întreruptă de apariția în pasajul 8 a unei tulpini mixte $A_1 + A_2$.
7. Din rezultatele prezentate reiese că tulpina cercetată (Bă/59) este o tulpină de tranziție, cu o structură instabilă, care se poate disocia în flogice. Metoda diluțiilor limită și pasajele în serie permit punerea în evidență a tulpinii A_1 , cit și A_2 , precum și a tulpinii mixte $A_1 + A_2$, prezentînd un mozaic antigenic.
8. Aceste aspecte oglindesc și procesul de variabilitate a virusului gripal în natură.

Institutul de Infarmacobiologie
al Academiei R.P.R.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГРИППОЗНОГО ВИРУСА, ТЕСТИРОВАННАЯ ПО МЕТОДИКЕ ПРЕДЕЛЬНЫХ ИНФИЦИРУЮЩИХ РАЗВЕДЕНИЙ

РЕЗЮМЕ

Посредством методики предельных инфицирующих разведений автор исследовал различные компоненты одного из вариантов гриппозного вируса, изолированного в эпидемию 1959 года, который с серологической точки зрения обладал комплексной антигенной структурой, принадлежащей к типу A_1 и A_2 .

Автор работал с 1 ID₅₀, 75 и 33% ID₅₀, причем нейтрализация сывороток производилась иммунной сывороткой типа A_1 и A_2 . Таким образом удалось получить как штаммы, тормозимые обоими сыворотками A_1 и A_2 , так и штаммы, тормозимые лишь сыворотками A_2 . Субкультуры типа A_2 , полученные инокулированием 33% 1 ID₅₀ и нейтрализованные антисывороткой A_1 (1/15), выявляют штаммы A_2 , но также и типовые штаммы $A_1 + A_2$. Из этого опыта вытекает, что исследованный штамм является переходным штаммом с нестабильной структурой, которая может подвергнуться диссоциации при дальнейших пассажах.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Видоизменение смешанных штаммов $A_1 + A_2$ при методике предельных инфицирующих разведений.

Рис. 2. — Субкультура вируса A_2 , диссоциированного по методике предельных инфицирующих разведений и смешанного штамма $A_1 + A_2$ (33% 1 ID₅₀ — иммунная сыворотка A_1 1/15, III группа).

Рис. 3. — Сериальные пассажи смешанного штамма $A_1 + A_2$.

HÉTÉROGÉNÉITÉ DE CERTAINES VARIANTES DE VIRUS GRIPAL, TESTÉE SUIVANT LA TECHNIQUE DES DILUTIONS LIMITES INFECTANTES

RÉSUMÉ

La technique des dilutions limites infectantes a été appliquée à l'étude des constituants d'une variante de virus grippal, isolé au cours de l'épidémie de 1959, qui présente, au point de vue sérologique, une structure antigénique complexe, appartenant au type A_1 et A_2 .

On travaille avec 1 ID₅₀, 75 et 33% d'une ID₅₀, les séro-neutralisations étant faites avec des sérums immuns A_1 et A_2 . On obtient des souches inhibées par les deux sérums, A_1 et A_2 , et d'autres inhibées seulement par le

sérum A_2 . Les sous-cultures du type A_2 , résultant de l'inoculation de 33% de 1 ID₅₀, neutralisées avec un sérum anti A_2 à 1/15, mettent en évidence des souches A_2 mais aussi du type $A + A_2$. Il ressort de ces expériences que la souche étudiée est une souche de transition, à la structure instable, passible de se dissocier au cours des passages.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Comportement des souches mixtes $A + A_2$ — technique des dilutions limites infectantes.

Fig. 2. — Sous-culture du virus A_2 , dissocié par la technique des dilutions limites infectantes de la souche mixte $A + A_2$ (33% de 1 ID₅₀ + sérum immunitaire A_2 à 1/15; lot III).

Fig. 3. — Passages en série de la souche mixte $A + A_2$.

BIBLIOGRAFIE

1. Burnet F. M., *Principles of Animal Virology*, Academic Press, N. Y., 1955, p. 344.
2. Broniński A., Copelovici Y. și Grăia M., în *Gripa. Date asupra epidemiei din 1959*, Ed. medicală, București, 1959, p. 108.
3. Cairns H. J., *Virology*, 1957, t. 3, nr. 1, p. 1.
4. Derevici A., Broniński A. și Petrescu A., în *Gripa. Date asupra epidemiei din 1959*, Ed. medicală, București, 1959, p. 92.
5. Derevici A., Petrescu A. și Broniński A., *Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1958, t. IX, nr. 1, p. 21.
6. Derevici A., Sărățeanu D., Broniński A. și Petrescu A., *Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol.*, 1957, t. VIII, nr. 4, p. 507.
7. Francis T. Jr., în *The Virus*, F. M. Burnet a. W. M. Stanley, Academic Press, N. Y., 1959, p. 251.
8. Герингер О. Г., Писина Т. В. и Серебрякова Л. Н., *Тезисы докладов научной сессии Инст. Акад. Мед. наук СССР, Медгиг, Москва*, 1959, стр. 4.
9. Gorbunova A. S., *Probleme de microbiologie, inframicrobiologie, epidemiologie, immunologie și boli contagioase*, Ed. Acad. R.P.R., Inst. Rom-Sov., 1959, p. 31.
10. Hoyle L., în *The Nature of Virus Multiplication*, P. Fildes a. W. E. Van He-ling, Cambridge Univ. Press, 1953, p. 225.
11. Isaacs A., în *Virus*, vol. 2, *Animal Viruses*, F. M. Burnet a. W. N. Stanley, Academic Press, N. Y., 1959, p. 111.
12. Hirst G. a. Gottlieb T., *J. exp. Med.*, 1953, t. 98, nr. 1, p. 41.
13. Жаренва Ж. Н. и Краснова В. Г., *Тезисы докладов научной сессии Инст. Акад. Мед. наук СССР, Медгиг, Москва*, 1959, стр. 36.
14. Жадинов В. М., *Уроки пандемии гриппа 1958 года. Проблема гриппа*, Киев, 1957, стр. 1.
15. Liu O. a. Henle W., *J. exp. Med.*, 1951, t. 94, p. 291.
16. — *J. exp. Med.*, 1953, t. 97, p. 889.
17. Калинина Л. Ж., *Тезисы докладов научной сессии Инст. Акад. Мед. наук СССР, Медгиг, Москва*, 1959.
18. Nicolau Șt. S., *Elemente de inframicrobiologie generală*, Ed. Acad. R.P.R., 1956.
19. Portocarras R., Dumitrescu St., Ionescu N. și Broniński A., *Studii și cercet. inframicrobiol.*, 1959, t. IX, nr. 4, p. 433.
20. Реаникова О. И., Татарская Г. А. и Вагурова Р. С., *Тезисы докладов научной сессии Инст. Акад. Мед. наук СССР, Медгиг, Москва*, 1959.
21. Смородинов А. А., *Тезисы докладов научной сессии Инст. Акад. Мед. наук СССР, Медгиг, Москва*, 1959.
22. Widelock D., Klein S., Peizer L. R. a. Simionovic O., *J.A.M.A.*, 1958, t. 167, p. 551.

VACCINARI ASOCIATE ANTITOXICE, ANTIMICROBIENE ȘI ANTIVIROTICE

(CERCETĂRI EXPERIMENTALE)

DE

A. DEREVICI, AL. PETRESCU ȘI P. ATHANASIU

Comunicare prezentată la Institutul de Inframicrobiologie al Academiei R.P.R. în ședința din 22 februarie 1960

Cercetările privind aplicarea profilaxiei specifice în multiplele boli transmise, față de care apărarea organismului se prezintă limitată, au relevat utilitatea unei simplificări a schemelor de vaccinare.

În acest scop s-au propus asocieri de vaccinuri. Castelani recomandă încă din 1905 utilizarea unui amestec de vaccin antitif, antiparatif A și B și antiholeric.

Problema vaccinării asociate devine abia mai târziu obiectul atenției a numeroși cercetători, care, în baza experiențelor lor, aduc argumente, fie în sprijinul (22) (10) (24) (18), fie împotriva acestei metode (11) (12) (25) (26) (17).

Cu toate controversele privind concurența antigenelor, s-au pus bazele vaccinărilor asociate.

Primele lucrări s-au preocupat de asocierea anatoxinei difterice și tetanice, la care s-a adăugat ulterior și vaccinul antipertussis.

Unele cercetări recomandă utilizarea vaccinurilor asociate în profilaxia bolilor polimicrobiene, ca aceea a gangrenei gazoase. Vigodkov semnalează ca obiective de cercetare în Institutul Gamaleia unele trianatoxine, tetraanatoxine, pentaanatoxine, trivaccinuri, tetravaccinuri.

Există o întreagă gamă de modele experimentale în domeniul vaccinărilor asociate antimicrobiene (4) (14) (15) (16) (18) (19) (20) (23). Khueva și colaboratori (16) propun, pentru o mai stabilă conservare a vaccinurilor asociate, utilizarea lor în stare uscată.

În țară, primele vaccinuri asociate au fost realizate la Institutul „Dr. I. Cantacuzino” de Calab, Poenaru, Stănică și colaboratori (7), utilizând anatoxina tetanică și difterică, iar ulterior și vaccinul antipertussis preparat de Pojghe și colaboratori.

În ceea ce privește asocierea cu vaccinuri antivirolice, literatura medicală este mai puțin bogată. Amintim de lucrarea lui Mir-Chamsy (20), care propune folosirea, la sugarii de 3 luni, a unui vaccin injectabil, care asociază sub formă adsorbită anatoxinele, vaccinul antipertussis și virusul vaccinal.

Merieux (19) a experimentat cu rezultate bune un vaccin antipoliomielitic asociat cu rapelul antitetanic și propune folosirea trivaccinului diftero-tetano-pertussis cu vaccinul antipoliomielitic. Deliaghina (9) experimentează pe șoareci și cobai un vaccin combinat antidifteric și antigripal, administrat pe cale intranasală. Barrett și colaboratori (4) obțin un rezultat bun utilizând un cvadrivaccin antidiftero-tetano-pertussis și antipoliomielitic.

Date fiind perspectivele de utilizare pe scară largă a vaccinărilor asociate, ne-am propus să cercetăm experimental eficacitatea asocierii trivaccinului preparat de Institutul Cantacuzino, antidiftero-tetano-pertussis, cu un vaccin antipoliomielitic de tip Salk obținut de la M.S.P.S. și cu un vaccin antigripal preparat la Institutul de infamicrobiologie. Rezultatele sînt prezentate în această lucrare.

Deoarece în vaccinarea asociată, pe care am stabilit să o urmărim, intervin antigene a căror valoare se testează pe animale diferite, am încercat două modele experimentale.

Într-o primă experiență cu anatoxină diftero-tetanică, asociată cu vaccin antipoliomielitic și antigripal, am folosit șoareci albi.

În a doua experiență, cu trivaccinul diftero-tetano-pertussis, asociat numai cu vaccinul antigripal, s-a lucrat pe cobai.

MATERIAL ȘI METODĂ *

1. Experimentația pe șoareci

S-a administrat animalelor:

- anatoxină difterică purificată, adsorbită pe hidroxid de aluminiu, din care s-au injectat 0,1 ml pentru fiecare șoarece;
- anatoxină tetanică purificată, injectată în cantitate de 0,5 ml;
- vaccin antipoliomielitic de tip Salk, injectat în cantitate de 0,1 ml;
- vaccin antigripal purificat și concentrat, preparat cu tulpina A „77/53”, injectat în cantitate de 0,1, 0,2, 0,3 ml, corespunzând la 3 vaccinări succesive.

Pentru imunizare, fiecare animal a primit pe cale subcutană un amestec rezultat din cîte o doză din fiecare din cele 4 vaccinuri.

* Anatoxinele și toxinele tetanice și antidifterice ne-au fost puse la dispoziție de Institutul „Dr. I. Cantacuzino”.

Vaccinarea a fost repetată de 3 ori la interval de cîte 15 zile; doza de vaccin antigripal varia la fiecare vaccinare.

Volumul amestecului a fost de 0,8 ml la prima vaccinare, de 0,9 ml la a doua vaccinare și de 1,0 ml la a treia, dată fiind cantitatea de vaccin antigripal crescîndă.

Imunitatea a fost testată la 14 zile după ultima vaccinare, prin inocularea de probă efectuată pe loturi diferite de animale, cu toxină difterică, tetanică, virus poliomielitic sau virus gripal.

Toxina difterică a fost inoculată nediluată, pe cale intracerebrală, mod de inoculare ce produce moartea animalelor în 100% din cazuri în decurs de 5-6 zile. Toxina tetanică a fost inoculată pe cale subcutană, în cantitate de 5 DLM.

Virusul poliomielitic tulpina MEF¹, a fost inoculat pe cale intracerebrală în doză de 50 LD₅₀, iar virusul gripal a fost inoculat pe cale intranasală în doză de 50 LD₅₀.

II. Experimentația pe cobai

Animalele au fost vaccinate concomitent pe cale subcutană cu trivaccin diftero-tetanic-pertussis și pe cale intranasală cu vaccin antigripal.

Din trivaccin s-a injectat 0,1 ml, iar din vaccinul antigripal a fost instilată aceeași cantitate pe cale intranasală, după o ușoară anestezie cu eter.

Testarea imunizării s-a făcut de această dată prin inoculare de probă cu toxina difterică și tetanică pe cale subcutană în doză de cîte 100 DLM, iar pentru gripă s-a cercetat titrul anticorpilor serici HAI înainte și după vaccinare, deoarece cobaiul nu face o boală clinică aparentă urmată de moarte.

Inocularea de probă cu toxina difterică și tetanică a fost efectuată la 30 de zile după o unică injecție de trivaccin și instilație de vaccin antigripal, iar testarea anticorpilor antigripali a fost făcută, în probele de ser prelevate prin puncție cardiacă, înainte, la 14 și 30 de zile după vaccinare, prin reacția de HAI (Hirst).

EXPERIMENTAȚIA

Se inoculează cu vaccin complex diftero-tetanic-poliomielitic-gripal 4 loturi a cîte 10 șoareci și paralel se pregătesc 4 loturi a cîte 5 șoareci pentru fiecare vaccin separat, care servesc drept martori.

În experiența efectuată pe cobai — 3 loturi a cîte 4 animale în greutate de 300 g — au fost vaccinați după cum urmează: 1 lot cu vaccin diftero-tetanic-pertussis pe cale subcutană și vaccin antigripal pe cale intranasală; 1 lot numai cu vaccin diftero-tetanic-pertussis pe cale subcutană, iar ultimul lot numai cu vaccin antigripal pe cale intranasală.

REZULTATE

La loturile de șoareci imunizați cu vaccin biatoxic diftero-tetanic, precum și cu vaccin antipoliomielitic și antigripal, la inocularea de probă executată la 14 zile de la ultima vaccinare se obțin următoarele rezultate:

I - șoareci inoculați cu virus gripal	rezistă	10/10
II - șoareci inoculați cu virus poliomieltic	"	8/10
III - șoareci inoculați cu toxină tetanică	"	4/10
IV - șoareci inoculați cu toxină difterică	"	1/8

Martorii fiecărui tip de vaccin au rezistat astfel:

I - șoareci inoculați cu virus gripal	rezistă	5/5
II - șoareci inoculați cu virus poliomieltic	"	5/5
III - șoareci inoculați cu toxină tetanică	"	2/5
IV - șoareci inoculați cu toxină difterică	"	1/5

Din aceste date reiese slaba protecție a șoarecilor prin anatoxinele tetanică și difterică. În ceea ce privește vaccinurile antigripal și antipoliomielitic, administrate asociat, reiese că ele conferă protecție bună, ca și în cazul administrării lor separate.

Din acest model experimental nu se pot trage concluzii asupra protecției date de anatoxinele diftero-tetanice pe șoarece, fapt constatat și de alți autori.

În experimentația pe cobai supuși vaccinării asociate antidiftero-tetanice-pertussis și antigripale, testarea eficacității vaccinului antigripal se face serologic, deoarece virusul gripal nu determină la cobai o boală aparentă. Se testează anticorpii hemaglutinoinhibanți serici. Se constată valori mai reduse la animalele ce au fost supuse vaccinării asociate. La 14 zile, valorile sînt la jumătate, respectiv 1/22, iar la martori 1/50, și la a doua priză, la 30 de zile, găsim un titru de 1/50, iar la martori 1/47.

În ceea ce privește eficacitatea vaccinului antimicrobian și antitoxic se face control numai pentru rezistența la toxinele difterică și tetanică. Se constată la inocularea de probă o rezistență de 100%, atât la loturile supuse vaccinării asociate, cît și la cele martore.

Rezultă că eficacitatea anatoxinei diftero-tetanice nu este influențată, în cazul folosirii în vaccinuri asociate, de vaccinul antigripal. Trivaccinul diftero-tetano-pertussis, în acest model experimental, ar determina o reducere a capacității de formare a anticorpilor serici hemaglutinoinhibanți.

Totuși, din experiențele pe șoareci a reieșit că vaccinul antigripal asociat dă o protecție de 100% față de inocularea de probă cu 50 LD₅₀ virus gripal.

DISCUȚII

Din datele obținute în experimentația privind vaccinarea asociată antitoxică antimicrobiană și antivirotică se poate deduce că imunitatea

antigripală și antipoliomielitică pe șoarece nu este prejudiciată de folosirea vaccinurilor asociate.

Rezultatele constatate pe cobai indică o reducere a răspunsului serologic testat prin titrarea anticorpilor hemaglutinoinhibanți antigripali.

S-a dovedit că în gripă, ca și în alte viroze (8) (21), nu există o corelație directă între răspunsul anticorpilor serici și instalarea imunității.

Rezistența la inocularea de probă pe șoareci este un indiciu mult mai prețios și ne permite a conchide favorabil asupra vaccinării asociate.

În ce privește efectul vaccinării asociate asupra imunizării diftero-tetanice, reiese de asemenea, din experimentația pe cobai, că ea nu este influențată negativ.

Desigur că în aplicarea vaccinării asociate pe oameni va trebui să se țină seama de reactivitatea specifică fiecărui individ, precum și de imunitatea preexistentă (2) (3).

Importanța acestor factori a fost analizată de Zdrodovski (29), Alimov (1), Haliapina și Roskovskaia (13), iar Barr și colaboratori (2) (3), Vigocikov, Bei-Loo-Chen și colaboratori (5), Voskresenski (28) au stabilit că în interacțiunea antigenelor, pe lângă rolul important al imunității preexistente, trebuie ținut seama și de calitatea antigenelor și de proporționarea acestora, cît și de asocierea sau succesinea folosirii în timp. Numai situarea în condiții experimentale similare va putea face să dispară controversile ce rezultă din inegală importanță atribuită diferiților factori ce intervin în instalarea imunității.

CONCLUZII

1. Șoarecii imunizați cu vaccin complex diftero-tetanic-poliomielitic-gripal rezistă în totalitate la infecția de probă cu virus gripal sau virus poliomieltic și în mai mică măsură la inocularea toxinei difterice sau tetanice.

2. Cobaii imunizați cu vaccin asociat diftero-tetanic-pertussis-gripal rezistă în totalitate la inocularea toxinei difterice sau tetanice și prezintă un titru mediu de anticorpi antigripali HAI, cu valori mai scăzute decît cobaii imunizați numai cu vaccin antigripal.

3. Rezultatele experiențelor confirmă constatăările făcute de alți cercetători asupra slabei imunizări antidifterice și antitetanice a șoarecilor, precum și faptul că titrul anticorpilor serici antigripali HAI nu este în concordanță cu gradul de rezistență față de inocularea cu virus, deci cu gradul de imunitate propriu-zisă.

4. Vaccinarea cu vaccin complex diftero-tetanic-poliomielitic-gripal sau diftero-tetanic-pertussis-gripal permite instalarea unei bune imunități față de toxina difterică și tetanică, de virusul poliomieltic și de cel gripal.

Institutul de Infamierobiologie
al Academiei R.P.R.

КОМБИНИРОВАННЫЕ АНТИТОКСИЧЕСКИЕ,
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И АНТИВИРУСНЫЕ ВАКЦИНАЦИИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

РЕЗЮМЕ

Мыши, иммунизированные комплексной дифтерийно- столбнячно-, гриппозно-полиомиелитической вакциной в целом, оказались устойчивыми против пробной инфекции гриппозным или полиомиелитическим вирусом и в значительно меньшей степени — против инокулирования дифтерийного или столбнячного токсина.

Морские свинки, иммунизированные комбинированной дифтерийно-, столбнячно-, гриппозно-коклюшной вакциной, оказались устойчивыми в большинстве случаев при инокулировании дифтерийным или столбнячным токсинами; у них отмечался более низкий средний титр антигриппозных антител с задержкой гематоагглютинация, чем у морских свинок, иммунизированных лишь антигриппозной вакциной.

Результаты опытов подтверждают данные других исследователей о слабой антидифтерийной и антитетанической иммунизации мышей, а также тот факт, что титр сывороточных антигриппозных антител, задерживающих гематоагглютинацию, не совпадает со степенью сопротивления инокулированию вируса, следовательно, со степенью процесса истинной иммунизации.

Вакцинация комплексной дифтерийно-, столбнячно-, гриппозно-полиомиелитической вакциной или дифтерийно-, столбнячно-гриппозно-коклюшной вакциной вызывает появление стойкого иммунитета по отношению к дифтерийно-столбнячному токсину и вирусу полиомиелита или гриппа.

ВАЗЦИНАТИОНИ АСОЦИАТЕ, АНТИТОКСИКЕ,
АНТИБАКТЕРИЕННЕ И АНТИВИРАЛЕ
(РЕЧЕРЧЕШ ЕХПЕРИМЕНТАЛЕ)

RÉSUMÉ

Les souris immunisées avec un vaccin complexe, diphtérique-tétanique-poliomyélique-grippal, résistent toutes à l'infection d'épreuve au virus grippal ou au virus poliomyélique et, en une moindre mesure, à l'inoculation de la toxine diphtérique ou tétanique.

Les cobayes immunisés avec du vaccin associé, diphtérique-tétanique-pertussis-grippal, résistent tous à l'inoculation de la toxine diphtérique ou tétanique et présentent un titre moyen d'anticorps antigrippaux H.A.I. d'une valeur plus réduite que les cobayes immunisés seulement avec un vaccin antigrippal.

Les résultats des expériences confirment les constatations de certains autres chercheurs, sur la faible immunisation antidiphtérique et anti-

tétanique de la Souris, ainsi que le fait que le titre des anticorps sériques antigrippaux H.A.I. ne concorde pas avec le degré de résistance à l'inoculation du virus, donc avec le degré d'immunisation proprement dite.

La vaccination avec du vaccin complexe, diphtérique-tétanique-poliomyélique-grippal ou diphtérique-tétanique-pertussis-grippal, favorise l'installation d'une bonne immunité à la toxine diphtéro-tétanique, au virus poliomyélique et au virus grippal.

BIBLIOGRAFIE

1. Акимов А. Вак. исп. биол. и мед., 1957, № 5, стр. 100.
2. Barr M., Brit. J. exp. Path., 1956, t. 37, p. 11.
3. Barr M., Fulthorpe A. J. a. Llewellyn-Jones, Brit. J. exp. Path., 1957, t. 38, p. 312.
4. Barrett C. D., Timm E. A., Molner J. G., Wilner B. L., Anderson Ch. P. a. Parnes H. E., J.A.M.A., 1958, t. 167, nr. 9, p. 1103.
5. Bei-Loo-Chen, Chi-Tao-Chou, Chen-Tao Hung, Yao-Tung Wang, Hsu-Hua Ko a. Wan-Chen-Yao, J. Immunol., 1956, t. 77, nr. 31.
6. Cajal N. și Sărăteanu D., Comunicările Acad. R.P.R., 1951, t. I, nr. 6, p. 517.
7. Calalb G., Poenaru E., Stănică E., Saragă A., Kränzendorf H., Maximenco P., Esrig M. et Stelian C., Arch. Roum. Path. exp., 1958, t. 17, nr. 3/4, p. 545.
8. Derevici A., Petrescu Al., Bronițki Al., Satmari C., Petrusca I., Popa I. și Boiu A., Studii și cercet. în microbiol., parazitol., 1958, t. IX, nr. 2, p. 175.
9. Десягина Л. П., Научн. труды Моск. наук. исследов., изд. Вонс и синор, 1956, № 6, стр. 99.
10. Depter Ch., Bull. Acad. Méd. Paris, 1931, t. 104, p. 794.
11. Glenn A. T., J. Path. Bact., 1925, t. 28, p. 305.
12. Glenn A. T. a. Waddington H., J. Path. Bact., 1926, t. 29, p. 118.
13. Халынина К. Т. и Россочная М. М., Ж. микробиол., 1950, № 2, стр. 3.
14. Joo J. a. Retty L., Proceedings Third International Meeting of Biological Standardisation, Opatya, 1957, p. 241.
15. Kendrick P. R., Elderling G., Dixon M. K. a. Misner J., Amer. J. Publ. Hlth., 1947, t. 37, p. 803.
16. Klueva N., Fradkina R., Sidorova N. a. Davidovitch D., Proceedings Third International Meeting of Biological Standardisation, Opatya, 1957, p. 173.
17. Ларина И. А. и Волкова З. М., Ж. микробиол., 1958, № 3, стр. 77.
18. Martin L., Larsen G. a. Lafaille A., Ann. Inst. Pasteur, 1928, t. 42, p. 1010.
19. Merieux Ch., Proceedings Third International Meeting of Biological Standardisation, Opatya, 1957, p. 219.
20. Mir-Chamsy Aziz, C. R. Acad. Sci., 1957, séance 13 mai.
21. Nicolau St. S., Elemente de inframicrobiologie generală, Ed. Acad. R.P.R., 1956.
22. Ramon G. et Zoeller Sch., C. R. Soc. Biol., 1926, t. 94, p. 106.
23. Rauss L., Joo J., Ketyl L. a. Retty L., Proceedings Third International Meeting of Biological Standardisation, Opatya, 1957, p. 191.
24. Saquerpée E., Pilod M. et Jude A., Bull. Acad. Méd. Paris, 1936, t. 116, p. 202.
25. Scheibel J. F., Acta path. microbiol. scand., 1944, t. 21, p. 130.
26. Снеерсон А. Н., Анаэробные инфекции, Ржев, 1937, стр. 61.
27. Ungar J., Proceedings Third International Meeting of Biological Standardisation, Opatya, 1957, p. 173.
28. Воскресенский В. В., ЖМБИ, 1958, № 12, стр. 5.
29. Здродовский П. Ф., Проблема реактивности в учении об инфекции и иммунитете, Медгиз, Москва, 1950.

Calitatea terapeutică a acestei metode constă în faptul că complexul metalic rezultat din această combinație este solubil, netoxic și excretat cu ușurință de rinichi, fără a se aduce prejudicii metabolismului general.

Cele mai utilizate dintre aceste produse sînt derivații disodici sau disodici și calcei al acidului etilen-diamin-tetra-acetic (EDTA), produse foarte solubile în apă și solvenți organici. Sînt cunoscute în comerț sub diferite denumiri: calcitetracemat disodic, versenat de calciu, calciedatamil disodic etc. (1) (2) (3).

În industria chimică și alimentară acești compuși au fost cunoscuți și utilizați de mult timp; introducerea lor în medicină și biologie se datorește însă lui Bessman, primul care, în 1952, a imaginat tratamentul intoxicației saturnine (encefalopatia la copil) cu astfel de produse chelatorii. Rezultatele obținute au fost atât de strălucite, încît această metodă s-a extins în anii următori, dovadă fiind-se mult superioară celorlalte metode obișnuite. Zorina și Vainstein (4) au studiat timp de 2 ani aceste produse chelatorii în intoxicațiile cu plumb, înregistrînd rezultate atât de interesante, încît le consideră ca tratament etiologic în saturnism. La fel și Vorobiova (5) arată recent utilizarea chelatorilor nu numai în intoxicațiile saturnine, dar și în celelalte intoxicații clinice și experimentale cu mercur, cadmiu, cobalt, plutoniu, uraniu și altele, cu rezultate remarcabile. Cîrînd însă, indicațiile agenților chelatori au depășit capitolul intoxicațiilor cu metale grele, trecînd în alte domenii ale clinicii și biologiei; captarea ionilor metalici de către acești compuși poate interveni de asemenea în unele sisteme enzimactice, provocînd perturbări importante în sintezele biologice și în metabolism.

Cîtăm în acest sens acțiunea calcitetracematului disodic asupra colesterolului sanguin: Perry și Schröder (6), constatînd intervenția unor ume de metale în sinteza colesterolului, au utilizat acțiunea acestui agent chelator, obținînd o scădere de 20% a colesterolului sanguin. Mai mult, Moskowitz și colaboratorii (7) au arătat că toxina de *Clostridium perfringens* este o enzimă, o lecitinază, care este activată prin prezența de calciu, zinc, cobalt și mangan; captînd acești ioni metalici, agenții chelatori reduc activitatea toxinei de *Clostridium perfringens*; în experiențele lor, autori de mai sus, prin administrarea de calciedatamil disodic, au obținut protejarea soarelor față de o doză letală de *Clostridium perfringens*.

Cunoscînd aceste fapte, ne-am pus întrebarea dacă preparatele chelatorii nu ar interveni de asemenea în procesele enzimactice tumorale cu etiologie necunoscută sau cu etiologie cunoscută; dacă captarea ionilor indispensabili pentru enzimele ce întrețin metabolismul celular tumoral nu ar aduce după sine o perturbare în multiplicarea anarhică celulară și deci o împiedicare a dezvoltării procesului tumoral.

În acest scop, ne-am îndreptat primele cercetări spre studiul evoluției carcinomului Guérin la șobolanul de laborator, sub acțiunea clacitetracematului disodic, deoarece această tumoare prinde aproape 100% la animalul de experiență, iar evoluția sa se desfășoară într-un răstimp nu prea îndelungat.

MATERIAL ȘI METODĂ

În experiențele noastre am folosit compusul chelator calcitetracematul disodic¹. Deși toți cercetătorii sînt de acord asupra atoxicității preparatului, cu condiția de a fi introdus foarte lent pe cale intravenoasă, spre a se evita tulburări de hipocalcemie, noi am efectuat totuși o verificare prealabilă a toxicității pe șobolanul de laborator.

Se iau 3 loturi a 3 șobolani adulți, tineri, cărora li se inoculează foarte lent, pe cale intravenoasă, următoarele doze de fiecare animal:

Lot I: 0,1 ml (0,005 g); lot II: 0,5 ml (0,025 g); lot III: 1 ml (0,050 g); se dănează preparatul în apă fiziologică pînă la 2 ml, înainte de injectare; injecțiile sînt repetate 3 zile la rînd.

Nici unul din animalele celor 3 loturi nu a manifestat vreun simptom anormal în cursul și după cele 3 zile. Cantitatea cea mai mare de substanță — 0,050 g — administrată reprezintă a 20-a parte din doza ce se prescrie zilnic la om, sau, considerînd per kg corp, 0,050 g reprezintă o cantitate de 25 de ori mai mare de medicament în raport cu cantitatea administrată obișnuit la om.

S-a studiat de asemenea echilibrul leucocitar, după cele 3 zile de calcitetracemat disodic și s-au constatat cifre sensibil egale la toate loturile de animale și anume: înainte de administrarea medicamentului leucocitoza medie era de 11 600, iar formula leucocitară indica o limfocitoză de 51%, cifre obișnuite normale: după 3 zile de calcitetracemat la toate loturile de animale se constată o hiperleucocitoză între 15 400 și 17 200, în timp ce formula leucocitară este inversată în sensul unei neutrofii, cu proporții de 70—71,5% granulocite.

O dată verificată atoxicitatea preparatului, am procedat la inocularea a 30 de șobolani adulți tineri, cu carcinom Guérin, pe cale de grefon subcutanat; animalele au fost împărțite apoi în 3 loturi a câte 10 șobolani.

Lot I: simultan cu inocularea grefonului, se administrează pe cale intravenoasă calcitetracemat disodic 1 ml (0,050 g), diluat în părți egale zilnic. Tot așa după cum se practică în clinică, am administrat deci 2 injecții pe zi, la 6—7 ore interval, timp de 5 zile; după o pauză de 5 zile, se repetă o nouă serie de injecții în aceeași condiții.

Lot II: cele 10 animale din acest lot, inoculate cu grefon Guérin, sînt lăsate fără tratament timp de 16 zile, perioadă în care apar primele semne de dezvoltare tumorală, după care se procedează la injectarea preparatului chelator în aceeași condiții ca la lotul I; deci în total, tot două serii de tratament.

Lot III: cei 10 șobolani din acest lot nu au suferit nici un fel de tratament, rămînînd astfel martori; s-a urmărit numai evoluția dezvoltării tumorii pentru studiul comparativ cu dezvoltarea tumorală la cele două loturi de animale tratate.

¹ Am utilizat în aceste experiențe calcitetracemat disodic „Laroche Navarron”; în continuare ne vom folosi de edetamin, produs sintetizat de Institutul de cercetări chimico-farmaceutice din țara noastră, în prezent aflat în comerț.

Tabelul nr. 1 sintetizează evoluția tumorii Guérin la cele 3 loturi de animale.

Tabelul nr. 1

Nr. zile	Lot I		Lot II		Lot III	
	Nr. animale	Media superf. tum. în mm ²	Nr. animale	Media superf. tum. în mm ²	Nr. animale	Media superf. tum. în mm ²
18	6	0	10	38,4	10	77,6
23	6	0,5	10	86,7	10	184,4
27	6	1	10	166,4	10	334,6
33	6	4,5	10 [*]	305,1	10	662
39	6	10,7	8	619,3	9	1 156,3
46	5	274	6	1 133	3	1 757,6
49	4	368	5	1 284	3	2 076
51	4	—	3	—	—	—
56	3	—	2	—	—	—
62	2	—	0	—	—	—
69	0	—	—	—	—	—

Notă. Linie îngroșată indică sfârșitul tratamentului cu Ca-EDTA-Na₂.

După 18 zile de la inocularea grefonului situația animalelor din cele 3 loturi este următoarea:

Lot I: un animal a suferit în urma unui traumatism, iar alte 3 în urma unor infecții intercurrente; cei 6 șobolani restanți primiseră la această dată și cea de-a doua serie de injecții cu produsul chelator. Nici unul din aceste animale nu prezintă vreun semn de dezvoltare a grefonului inoculat cu 18 zile anterior.

Lot II: după aceeași perioadă, toate animalele prezintă tumorete de la mărimea unui bob de mei până la mărimea unei mici alune; la această dată se începe prima serie de injecții cu calcitetracemat disodic.

Lot III: la 9 din 10 animale s-au dezvoltat mici tumorete în același interval de timp.

Menționăm un fapt demn de remarcă: după prima serie de injecții, aplicată lotului II, și după 23 de zile de evoluție a grefonului, la 3 din animalele acestui lot, care prezentau tumorete de mărimea unui bob de linte ori de mei, s-a observat o dispariție completă a tumorilor lor, pentru ca acestea să înceapă a se redevelopa 4 zile mai târziu și să rămână la mărimea unui bob de linte sau mai mic timp de 16 zile ulterioare, sub influența seriei a doua de injecții cu produsul chelator.

Dacă verificăm cifrele din tabelul nr. 1, vom constata că în timp ce dezvoltarea tumorală la animalele martore urmează un curs evolutiv rapid, la lotul II tumoarea se dezvoltă lent, iar la lotul I chiar foarte încet. Pe măsură însă ce se scurge timpul de la încetarea tratamentului, caracterul de dezvoltare tumorală apare progresiv, dar niciodată media tumorii nu a mai putut atinge proporția lotului martor. În sfârșit, mai remarcăm că animalele din lotul martor succumbă în totalitate prin evoluția tumorală, după 51 de zile, în timp ce animalele din loturile tratate arată

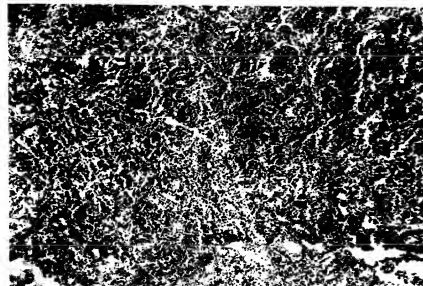


Fig. 1. — Aspect dintr-o secțiune de carcinom Guérin; obiectiv mic.

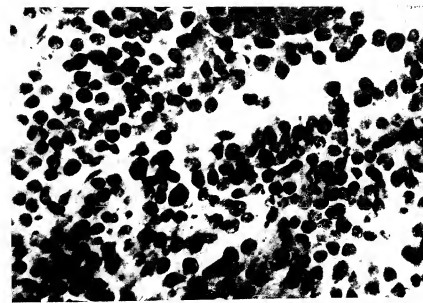


Fig. 2. — Aceeași secțiune văzută cu obiectiv mare; se observă 2 figuri de cariokineză.

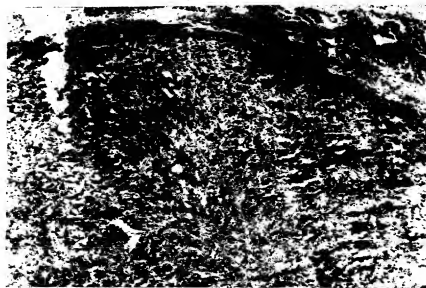


Fig. 3. — Tumoră tratată (lot II): aspect de nodul cu capsulă groasă, fibroasă la periferie și bande conjunctive în interiorul nodulului tumoral.

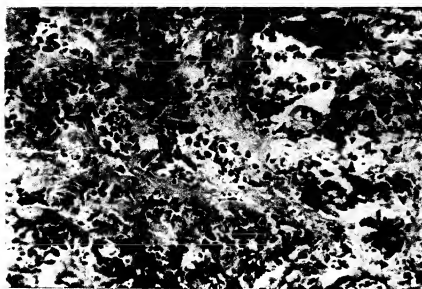


Fig. 4. — Această secțiune văzută cu obiectiv mai mare: se observă dezvoltarea țesutului conjunctiv, în ochiurile cărora celulele neoplazice apar rarefiate și pe cale de degenerescență.

o întârziere a sfârșitului letal, și anume după 62 de zile la lotul II și 69 de zile la lotul I.

Doi din animalele lotului II au succumbat de maladii intercurrente după 35 de zile de la inocularea grefonului și după 2 zile de la sfârșitul celei de a doua serii de injecții cu medicamentul chelator. Un șobolan prezenta o tumoră de mărimea unui simbrure de prună, iar celălalt avea o formațiune nodulară abia palpabilă. Studiul secțiunilor la primul animal a arătat că tumoră, deși are o structură similară celeia pe care o prezintă secțiunile din tumoră martor, se găsește totuși, datorită tratamentului, cu mult întârziată în dezvoltarea sa; media din tabelul nr. 1 arată o cifră în mm³ pe jumătate mai mică decât aceea pe care o prezintă martorii. Pe de altă parte, fapt foarte important, indicele cariokinetic de 0,48 este foarte scăzut la animalul din acest lot, în comparație cu indicele de 2,16 constatat la animalul din lotul martor.

La cel de-al doilea animal, a cărui tumoră este de-abia palpabilă după 35 de zile, secțiunile studiate arată un proces de fibroză foarte accentuată; tumoră este înconjurată de o capsulă groasă conjunctivă, din care se desprind bande fibroase ce pătrund în interiorul micii tumori în toate sensurile, lăsând doar mici ochiuri în care se mai disting celule neoplazice, în cea mai mare parte pe cale de degenerescență (fig. 1, 2, 3 și 4). Ar fi fost interesant de studiat secțiuni și din tumorile lotului I, dar animalele succumbate de maladii intercurrente nu prezentau încă o dezvoltare a grefonului, iar mai târziu, la apariția tumorilor, am preferat urmărirea evoluției macroscopice a acestora.

Din datele și cifrele de mai sus apare evident că acțiunea produsului chelator asupra dezvoltării și evoluției carcinomului Guérin, la șobolanii în experiență, se manifestă în mod deosebit la animalele tratate, în raport cu cele martore; dar, se observă tot atât de evident că această acțiune este cu mult mai eficientă la lotul de animale la care s-a intervenit cu agentul chelator imediat după inocularea grefonului, în comparație cu lotul II, la care s-a început tardiv administrarea preparatului, o dată cu apariția tumorii. Pe de altă parte, cunoscând inocuitatea produsului chelator, este de presupus că în cazul în care am fi folosit la cele două loturi ale noastre, nu 2 serii, ci 3 sau 4 serii de calcitetracemat disodic, rezultatele obținute s-ar fi arătat cu mult superioare celorlalte înscrise mai sus. În experiențele următoare, când vom folosi tumori cu etiologie virală, vom aplica un tratament discontinuu, dar îndelungat, cu preparatul chelator romînesc: edetamin.

În ceea ce privește mecanismul prin care produsul chelator acționează, întârziind dezvoltarea și evoluția tumorală, este plauzibil să admitem că acesta intervine în procesele enzimatice ce stau la baza hiperplaziei neoplazice, captând ioni metalici esențiali indispensabili și făcând inactice aceste enzime. Indicele mitotic, foarte scăzut pe secțiunile de tumoră tratată, după cum am văzut mai sus, ar fi totuși expresia perturbării enzimatice, care aduce după sine înetinirea procesului hiperplazic.

De altfel, același mecanism a fost invocat în tratamentul aterosclerozei umane, unde calcitetracematul disodic, captând ioni de crom și mangan, aduce o scădere importantă în sinteza colesterolului sanguin; iar îndepărtarea ionilor de cobalt, zinc și mangan prin agenții chelatori, în experiențele lui Moskowitz amintite mai sus, reduce activitatea toxinei de *Clostridium perfringens*.

Din cele expuse mai sus reiese că produsele chelatorii capătă o utilitate tot mai largă; dacă cu oțiva ani în urmă aceste preparate se impuneau categoric în intoxicațiile cu metale grele și în special în tratamentul saturnismului, astăzi ele sînt foarte promițătoare în numeroase alte aplicații terapeutice, în diverse afecțiuni cu tulburări metabolice; cercetările inițiate în expunerea de față, privitoare la acțiunea chelatorilor în domeniul oncologiei, precum și alte cercetări similare, pe care le avem în curs de realizare, vor arăta dacă aceste noi produse pot fi introduse în arsenalul terapeutic anticanceros.

CONCLUZII

1. Noua metodă de tratament prin agenți chelatori a arătat că nu numai intoxicațiile cu metale grele pot beneficia de principiul său, ci și alte maladii cu tulburări metabolice.

2. Mecanismul de captare a ionilor metalici multivalenți de către compușii chelatori se găsește de asemenea și la baza proceselor enzimatic; plecînd de la acest principiu, noi am urmărit evoluția carcinomului T₈ Guérin la animal, sub acțiunea preparatului chelator calcitetracematul disodic, cu următoarele rezultate:

a) lotul de șobolani tratat o dată cu inocularea grefonului a arătat o întârziere însemnată în apariția tumorii, precum și o evoluție foarte lentă a acesteia;

b) lotul de animale tratat tardiv, numai după apariția tumorii, a arătat și aici că procesul malign evoluează lent și cu un indice cariokinetic de 5 ori mai mic în raport cu animalele martore.

3. În experiențele noastre am efectuat un tratament de scurtă durată și cu rezultate interesante; experiențe în curs pe tumori cu etiologie virală ne vor permite să apreciem mai bine acțiunea compușilor chelatori, după o aplicare discontinuă și îndelungată a acestora.

Institutul de Infamicrobiologie
al Academiei R.P.R.

ВЛИЯНИЕ ХЕЛАТНОГО ПРОИЗВОДНОГО
— БИКАРБОНАТНОГО-4-УКСУСНОКИСЛОГО КАЛЬЦИЯ —
НА РАЗВИТИЕ КАРЦИНОМЫ Т₈ ГЕРЕНА У КРЫС

РЕЗЮМЕ

В этом сообщении авторы указывают вначале на механизм воздействия хелатных производных при отравлениях тяжелыми метал-

лами и при других обменных заболеваниях. Исходя из факта, что указанные производные могут вызвать нарушение ферментативных процессов, авторы исследовали влияние бикарбоната 4-уксуснокислого кальция на развитие карциномы Т₈ Герена у крыс.

В группе животных, подвергнутых лечению с самого начала, то есть одновременно с подсадкой малигнизированной ткани, наблюдалась весьма длительная задержка в появлении опухоли и в ее развитии; в группе животных, подвергнутых лечению после появления опухоли, наблюдался вяло текущий процесс и весьма незначительный карпокинетический показатель по сравнению с контрольной группой.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

Рис. 1. — Аспект одного из срезов карциномы Герена; малый объектив.

Рис. 2. — Тот же срез при применении большого объектива; отмечаются два различных аспекта карциномы.

Рис. 3. — Подвергнутая лечению опухоль (группа II); узелкообразный аспект с толстой фиброзной капсулой на периферии и с соединительно-ткаными полосами внутри опухолевого узла.

Рис. 4. — Тот же срез при применении более значительного объектива; отмечается развитие соединительной ткани, в ретикулярных образованиях которой наблюдается уменьшение количества опухолевых клеток с дегенеративными изменениями.

ACTION D'UN PRODUIT CHÉLATEUR
— CALCITÉTACÉTATE DISODIQUE —
SUR L'ÉVOLUTION DU CARCINOME T₈ DE GUÉRIN CHEZ
LE RAT

RÉSUMÉ

Dans cette communication, les auteurs exposent tout d'abord le mécanisme des composés chélateurs dans les intoxications avec des métaux lourds et dans d'autres affections métaboliques. Partant du fait que ces composés peuvent provoquer une perturbation des processus enzymatiques, ils ont employé le calcitétracétate disodique, dans l'évolution du carcinome T₈ de Guérin chez le Rat.

Le lot d'animaux traités dès le début, c'est-à-dire en même temps que l'inoculation du greffon, a manifesté un très grand retard de l'apparition de la tumeur et de son évolution; chez les animaux d'un second lot, traités après l'apparition de la tumeur, l'évolution est lente et l'indice caryocinétique, très bas, par rapport aux témoins.

EXPLICATION DES FIGURES

Fig. 1. — Aspect d'une coupe de carcinome de Guérin; objectif faible.

Fig. 2. — Même coupe, vue à un objectif puissant; on observe 2 figures de caryocinèse.

Fig. 3. — Tumeur traitée (ot ID): aspect de nodule avec capsule fibreuse épaisse à la périphérie et bandes conjonctives à l'intérieur du nodule tumoral.

Fig. 4. — Même coupe, vue à un plus fort objectif: on observe le développement du tissu conjonctif, dans le réseau duquel les cellules néoplasiques apparaissent plus rares et en voie de dégénérescence.

BIBLIOGRAPHIE

1. M. Perrault et B. Clavel, *Rév. Pathol. gén. Physiol. clin.*, 1955, t. 58, nr. 697, p. 519.
2. P. Souteyrand, *Les Chlélaires*, XI^e journ. de clin. Méd. thérap., Concours méd., 1959, t. 24, p. 2846.
3. M. Bourcel, *Traitement par agents chlélaires*, Sem. Hôp., Paris (Sem. méd. suppl.), 1958, nr. 4.
4. Л. А. Зорина и И. А. Ваништейн, *Гигиена труда и профессиональные заболевания*, 1959, № 1, стр. 7.
5. Р. С. Воробьева, *Гигиена труда и профессиональные заболевания*, 1959, № 3, стр. 30.
6. H. P. Perry et A. A. Schröder, *J. chron. Dis.*, 1955, t. 2, nr. 5, p. 520.
7. M. Moskowitz, N. V. Devereil et R. Mc Kinney, *Science*, 1956, nr. 23, p. 1077.

CERCETARI ASUPRA INCIDENȚEI ANTICORPILOR HEMAGLUTININOHIBANȚI FAȚĂ DE UNELE TULPINI DE VIRUS ECHO IN CITEVA COLECTIVITĂȚI DIN BUCUREȘTI

DE

M. GRUIA, Y. COPELOVICI și V. ARMAȘU *

Comunicare prezentată la Institutul de Infamicrobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 23 mai 1960

Isolarea tot mai frecventă în ultimii ani a enterovirusurilor de la indivizi sănătoși și îndeosebi a tulpinilor de virus ECHO, ne-a orientat și spre un studiu al eventualelor anticorpi specifici din serul acestor persoane.

Monaci (6), Ramos-Alvarez și Sabin (8) izolează din fecalele unor copii sănătoși tipurile ECHO 7, 8, 9, 10 și 11 și pun totodată în evidență în serul acestora prezența anticorpilor neutralizanți față de tulpinile respective. Henigst (5) găsește pe 473 de indivizi sănătoși un paralelism între anticorpii fixatori de complement față de tipurile ECHO 7, 9 și polio I și constată la adulți titruri mai mari față de anumite tipuri de virus ECHO (2, 3, 5, 7, 9, 12).

Cercetările făcute în ultimul an asupra proprietăților virusurilor ECHO au demonstrat caracterul hemaglutinant al unora din tipuri față de hematii umane de grup O. Astfel, Goldfield și colaboratori (3) găsesc pozitive cu această reacție tipurile 3, 6, 7, 10, 11, 12, în timp ce Dardanoni și Zaffiro (2) obțin rezultate cu tipurile 3, 7, 10, 11, 12, 19.

Reacțiile efectuate de noi cu tipurile ECHO 1—19 cu hematii umane de grup O au prezentat rezultate sensibil egale la 37°C cu cele ținute la temperatura camerei, obținând hemaglutinare cu tipurile: 2, 3, 6, 7, 9, 11, 19. Reacții constante și în titruri mari până la 1/256—1/512 am obținut cu tipurile 7, 9, 19.

* Asistenți tehnici: C. Lecca și V. Vasilescu.

Izolarea în mod curent a tulpinilor de tip ECHO din colectivități cu populație sănătoasă, cit și caracterul hemaglutinant al unora din tulpini, ne-a determinat să studiem prezența anticorpilor hemaglutinoinhibanți în câteva colectivități din București.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au utilizat în reacție tulpinile de virus ECHO 7 (Wallace), 9 (Hill) și 19 (Burke), cultivate pe celule de embrion uman tripsinizat, antigenul fiind constituit din lichidul de cultură.

Reacțiile de hemaglutinoinhibare au fost efectuate la temperatura camerei, cu hematii umane de grup O în concentrație de 1%. S-au utilizat în reacția de inhibare 4 dore hemaglutinante.

Tabelul nr. 1

Titru hemaglutinant	Antigen 7 procente	Antigen 19 procente	Antigen 9 procente
0	23,4	39,4	39,1
1/8	13,3	29,6	24,3
1/16	23,2	13,4	27,2
1/32	18,5	7	4
1/64	12,2	7,6	2,7
1/128	9,4	3	2,7

Cercetările noastre au fost efectuate pe 385 de indivizi sănătoși în vîrstă de 20—45 de ani, din trei colectivități industriale și o unitate militară.

Serurile utilizate au fost inactivate o jumătate de oră la 56°, iar reacțiile efectuate la temperatura de 22—25°.

Rezultatele obținute sînt prezentate în procente în tabelul nr. 1.

DISCUȚIA REZULTATELOR

Considerînd reacțiile pozitive de la un titru 1/16, se constată din rezultatele obținute de noi o incidență destul de crescută a acestor anticorpi la locuitorii din orașul București. Astfel, 63,3% din persoanele cercetate au prezentat anticorpi hemaglutinoinhibanți față de virusul ECHO 7, 36,6% față de ECHO 9 și 31% față de ECHO 19.

Acest fapt nu este de loc surprinzător, dat fiind că în cursul anului 1959 noi am izolat diferite tulpini de virus ECHO 12 (4), ECHO 7 și ECHO 13.

Prezența acestor anticorpi, în titruri variînd între 1/16 și 1/128 la un număr atât de mare de indivizi, confirmă din nou largă răspîndire a acestor virusuri și îndeosebi a unora dintre tipuri, cum este ECHO 7.

Putem astfel presupune că persoanele cercetate au făcut forme inaparente sau forme atipice de boală, nediagnosticsate, care au determinat formarea de anticorpi. Dar imunitatea dată de aceste tipuri de virus nu este durabilă, dat fiind procentul mic de indivizi cu titruri foarte crescute.

Deși constatăm un paralelism între incidența anticorpilor 9 și 19, remarcăm diferențe accentuate în ceea ce privește titrul acestora. Astfel, în timp ce anticorpii anti ECHO 19 apar în titru de 1/64 în proporție de 7,6%, anticorpii anti ECHO 9 în același titru se întîlcesc numai la 2,7%. O altă ipoteză care ar explica incidența destul de crescută a anticorpilor anti ECHO la persoane sănătoase, ar fi înrudirea antigenică între aceste virusuri și virusurile poliomielitice. Benigat (5) constată chiar un paralelism între anticorpii fixatori de complement față de unele tulpini de virus ECHO și cei antipoliomielitici.

Dat fiind că și în țara noastră, Cajal și colaboratorii (1) semnalează prezența anticorpilor neutralizanți antipoliomielitici față de cel puțin unul din cele trei tipuri în 80,3% din cazuri, am putea admite existența unor anticorpi serici determinați de anumite fracțiuni antigenice comune enterovirusurilor.

Această ipoteză referitoare la relațiile antigenice între virusurile poliomielitice și virusurile de tip ECHO poate fi sprijinită și de fenomenul de paramunitate descris de Nicolau, care a demonstrat relațiile existente între virusul poliomielitic și virusul herpetic.

CONCLUZII

1. Prin cercetarea anticorpilor hemaglutinoinhibanți în serul a 385 de indivizi sănătoși, se constată prezența anticorpilor anti ECHO 7 la 63,3% din persoanele cercetate, față de ECHO 9 la 36,6% și față de ECHO 19 la 31%.

2. Se constată un paralelism în incidența anticorpilor anti ECHO 9 și 19, cu diferențe însă în valoarea titrurilor.

Institutul de infamicrobiologie
al Academiei R.P.R.

К ИЗУЧЕНИЮ ЧАСТОТЫ НАХОЖДЕНИЯ ЗАДЕРЖИВАЮЩИХ
ГЕМАГГЛЮТИНАЦИЮ АНТИТЕЛ СРАВНИТЕЛЬНО С НЕКОТО-
РЫМИ ШТАММАМИ ВИРУСА ECHO В НЕСКОЛЬКИХ КОЛЛЕК-
ТИВАХ ГОРОДА БУХАРЕСТА

РЕЗЮМЕ

В этой работе приводятся исследования о частоте нахождения задерживающих гематглютинацию антител, анти-ECHO, обнаружен-

них и сыворотке 385 здоровых лиц в двух промышленных коллективах и в одном военном подразделении г. Бухареста. Авторы отметили присутствие антител анти-ECHO₉ у 63,3% исследованных лиц, анти-ECHO₁₉ у 36,6% и анти-ECHO₁₉ у 31% общего числа наблюдавшихся случаев.

Авторы отмечают параллелизм в частоте обнаружения антител анти-ECHO₉ и анти-ECHO₁₉, однако с различным количеством антител.

RECHERCHES SUR L'INCIDENCE DES ANTICORPS INHIBITEURS DE L'HÉMO-AGGLUTINATION À L'ÉGARD DE CERTAINES SOUCHES DE VIRUS ECHO, DANS QUELQUES COLLECTIVITÉS DE BUCAREST

RÉSUMÉ

Ce travail expose les résultats d'une étude sur les anticorps inhibiteurs de l'hémo-agglutination, anti-ECHO, présents dans le sérum de 385 sujets bien portants, appartenant à deux collectivités industrielles et à une collectivité militaire, de Bucarest. La présence des anticorps anti-ECHO₉ a été constatée chez 63,3% des personnes mises en observation, celle des anticorps anti-ECHO₁₉ et anti-ECHO₁₉, chez 36,6% et, respectivement, 31% d'entre elles.

On relève un parallélisme dans l'incidence des anticorps anti-ECHO₉ et ECHO₁₉, mais avec des différences de valeur des anticorps.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cajal N., Adreca I., Iancușescu M., Opreșcu E. și Bircă A., Studii și cercet. Inframicrobiol., 1959, t. X, nr. 3, p. 281.
2. Dardanoni, Zaffiro, Boll. Ist. sieroter. milan., 1958, t. 87, p. 7.
3. Goldfield M., Srihongse S. A., Fox J. P., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1957, t. 96, nr. 3, p. 788.
4. Gruiă M., Copelovici Y. și Popescu I., Studii și cercet. Inframicrobiol., 1960, t. XI, nr. 1, p. 107.
5. Henigst W., Dtsch. med. Wschr., 1959, t. 84, nr. 22, p. 1022.
6. Monaci V., G. Mal. infett., 1957, t. XI, nr. 3.
7. Nicolaescu S., Elemente de Inframicrobiologie generală, Ed. Acad. R.P.R., 1956, p. 750.
8. Ramos-Alvarez M. A., Sabin A. B., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1954, t. 87, p. 855.

CONSIDERAȚII ASUPRA UNEI EPIDEMII VIROTICE RESPIRATORII ÎN PRIMĂVARA ANULUI 1958, DIN ORAȘUL ȘI RAIONUL BOTOȘANI

DE

V. PANCU, AL. PETRESCU și PIERRETTE ATHANASIU

Comunicare prezentată la Simpozionul de gripă din București, 3-4 decembrie 1958

În primăvara anului 1958 s-a asistat în Spitalul raional de copii Botoșani la o înmulțire progresivă a afecțiunilor acute ale aparatului respirator, începând din luna martie, cu înregistrarea unui procent ridicat de complicații bronho-pulmonare (45%).

În intervalul martie-iunie, cu vîrful în aprilie-mai, se totalizează în spitalul de copii un număr de 367 de cazuri de afecțiuni acute respiratorii, din care 166 bronhopneumonii, constituind un adevărat val epidemic prin numărul lor mare și intervalul scurt în care au evoluat.

Epidemia se înscrie în special pe teritoriul orașului Botoșani (aproximativ 100 bronhopneumonii) și mai puțin pe raza raionului Botoșani.

Subliniem de asemenea gravitatea aspectului clinic și procentul destul de ridicat de mortalitate (12%).

La copiii mici, boala începe cu fenomene respiratorii, marcate de febră moderată (37,5-38,5), indispoziție, coriză, obstrucție nazală, tuse moderată. Uneori se asociază și minime tulburări digestive. Insistăm asupra lipsei fenomenelor nervoase în perioada de debut, a conjunctivitei, a adenopatiilor. Acest debut, cu o notă clinică minoră, durează în medie 3-4 zile, uneori chiar mai mult, după care apare destul de brusc complicația majoră bronho-pulmonară, care necesită internarea în spital.

Examenul clinic pune în evidență — în majoritatea cazurilor — o bronhopneumonie tipică (febră ridicată — 39°), stare generală alterată, cianoză, dispnee cu tiraj și bătaia aripilor nasului, tuse frecventă, semne fizice caracteristice.

Examenul anatomo-patologic efectuat în cazurile de deces ne-a dat o proporție de 26% leziuni interstițiale și mixte în plămîni.

них в сыворотке 385 здоровых лиц в двух промышленных коллективах и в одном военном подразделении г. Бухареста. Авторы отметили присутствие антител анти-ECHO₉ у 63,3% исследованных лиц, анти-ECHO₁₉ у 36,6% и анти-ECHO₁₉ у 31% общего числа наблюдавшихся случаев.

Авторы отмечают параллелизм в частоте обнаружения антител анти-ECHO₉ и анти-ECHO₁₉, однако с различным количеством антител.

RECHERCHES SUR L'INCIDENCE DES ANTICORPS INHIBITEURS DE L'HÉMO-AGGLUTINATION À L'ÉGARD DE CERTAINES SOUCHES DE VIRUS ECHO, DANS QUELQUES COLLECTIVITÉS DE BUCAREST

RÉSUMÉ

Ce travail expose les résultats d'une étude sur les anticorps inhibiteurs de l'hémo-agglutination, anti-ECHO, présents dans le sérum de 385 sujets bien portants, appartenant à deux collectivités industrielles et à une collectivité militaire, de Bucarest. La présence des anticorps anti-ECHO₉ a été constatée chez 63,3% des personnes mises en observation, celle des anticorps anti-ECHO₁₉ et anti-ECHO₁₉, chez 36,6% et, respectivement, 31% d'entre elles.

On relève un parallélisme dans l'incidence des anticorps anti-ECHO₉ et ECHO₁₉, mais avec des différences de valeur des anticorps.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cajal N., Aderca I., Ianculescu M., Oprescu E. și Bircă A., Studii și cercet. inframicrobiol., 1959, t. X, nr. 3, p. 281.
2. Dardanoni, Zaffiro, Boll. Ist. sieroter. milan., 1958, t. 87, p. 7.
3. Goldfield M., Srihongse S. a. Fox J. P., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1957, t. 96, nr. 3, p. 788.
4. Gruiă M., Copelovici Y. și Popescu I., Studii și cercet. inframicrobiol., 1960, t. XI, nr. 1, p. 107.
5. Henigst W., Dtsch. med. Wschr., 1959, t. 84, nr. 22, p. 1022.
6. Monaci V., G. Mal. infett., 1957, t. XI, nr. 3.
7. Nicolau I. S., Elemente de inframicrobiologie generală, Ed. Acad. R.P.R., 1956, p. 750.
8. Ramos-Alvarez M. a. Sabin A. B., Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1954, t. 87, p. 855.

CONSIDERAȚII ASUPRA UNEI EPIDEMII VIROTICE RESPIRATORII ÎN PRIMĂVARA ANULUI 1958, DIN ORAȘUL ȘI RAIONUL BOTOȘANI

DE

V. PÂNCU, AL. PETRESCU ȘI PIERRETTE ATHANASIU

Comunicare prezentată la Simpozionul de gripă din București, 3-4 decembrie 1958

În primăvara anului 1958 s-a asistat în Spitalul raional de copii Botoșani la o înmulțire progresivă a afecțiunilor acute ale aparatului respirator, începând din luna martie, cu înregistrarea unui procent ridicat de complicații bronho-pulmonare (45%).

În intervalul martie-iunie, cu vîrf în aprilie-mai, se totalizează în spitalul de copii un număr de 367 de cazuri de afecțiuni acute respiratorii, din care 166 bronhopneumonii, constituind un adevărat val epidemic prin numărul lor mare și intervalul scurt în care au evoluat.

Epidemia se înscrie în special pe teritoriul orașului Botoșani (aproximativ 100 bronhopneumonii) și mai puțin pe raza raionului Botoșani.

Subliniem de asemenea gravitatea aspectului clinic și procentul destul de ridicat de mortalitate (12%).

La copiii mici, boala începe cu fenomene respiratorii, marcate de febră moderată (37,5-38,5), indispoziție, coriză, obstrucție nazală, tuse moderată. Uneori se asociază și minime tulburări digestive. Insistăm asupra lizei fenomenelor nervoase în perioada de debut, a conjunctivitei, a adenopatiilor. Acest debut, cu o notă clinică minoră, durează în medie 3-4 zile, uneori chiar mai mult, după care apare destul de brusc complicația majoră bronho-pulmonară, care necesită internarea în spital.

Examenul clinic pune în evidență - în majoritatea cazurilor - o bronhopneumonie tipică (febră ridicată - 39°), stare generală alterată, cianoză, dispnee cu tiraj și bătaia aripilor nasului, tuse frecventă, semne fizice caracteristice.

Examenul anatomo-patologic efectuat în cazurile de deces ne-a dat o proporție de 26% leziuni interstițiale și mixte în plămîni.

Diagnosticul s-a îndreptat către o viroză cu poartă de intrare respiratorie și care a deschis drumul infecției microbiene secundare.

Din analiza cazurilor din epidemia cu virus gripal (1953 și 1957) observate de autori, a reieșit că debutul a fost brusc sau chiar brutal, cu o simptomatologie dramatică sau intensă, deosebită de cea a cazurilor descrise în lucrarea de față. Sindromul malign tipic a survenit cu ocazie destul de frecvent, iar examenul necropsic sublinia caracterul hemoragipar al infecției gripale.

Studiul virusologic efectuat în secția de gripă a Institutului de inframicrobiologie, pe materialele patologice recoltate de la cazurile semnalate, ne-a dat următoarele date:

Folosind ca produse patologice tamponare faringiene de la 2 cazuri clinice, s-au făcut investigații experimentale de laborator, în sensul izolării agentului etiologic. Secrețiile faringiene au fost inoculate la ouă embrionate, pe cale intraamniotică, și la șoareci albi pe cale intranasală. După 3 treceri pe ouă embrionate nu s-au observat nici leziuni ale embrionului sau ale membranelor, nici reacția Hirst pozitivă efectuată cu lichidul alanto-amniotic. Trecerile pe șoareci albi au provocat, după primul pasaj, moartea citorva animale după 12-14 zile, la care s-au găsit plămînii congestionați, ficatul hipertrofic și de culoare galbenă, rinichii măriți de volum și palizi, iar în câteva cazuri și o splină ușor mărită și decolorată. Trecerile efectuate cu triturat de ficat, rinichi sau plămîni, pe cale intraperitoneală, au provocat moartea tuturor animalelor inoculate după 4-5 zile. Trecerile efectuate cu trituratul din aceleași organe pe cale intranasală au provocat de asemenea moartea tuturor animalelor, dar după un interval de 14-15 zile.

Germenul trece prin filtrul Seitz EK 3, nu este inactivat de antibiotice curențe: penicilină, streptomycină, tetramicină, și se conservă bine în glicerină la +4°C sau în soluție cloruro-sodică izotonică la -20°C. Seroneutralizările efectuate cu seruri antigripale A, A', B, C și D au dat rezultate negative, înăstrind prin aceasta ipoteza unui virus gripal. Trituratele de organe nu au putere hemaglutinantă față de globulele roșii de găină, de cobai sau de om grupa O.

Inframicrobul este pantrop, găindu-se în toate organele animalului mort de maldia experimentală: plămîn, ficat, rinichi, splină, creier, pancreas, intestin, mușchi, cord.

Vaccinul antigripal preparat cu tulpini izolate la noi în țară nu conferă imunitate șoarecelui față de acest agent.

Un inframicrob asemănător a fost izolat și dintr-un caz letal, cu o simptomatologie asemănătoare, de la Spitalul de copii „Gr. Alexandrescu” din București, pornind de la fragmente necrotice de plămîn, ficat și creier.

CONCLUZII

1. În orașul și raionul Botoșani s-a observat în intervalul de timp martie-iunie 1958, un număr de 106 de cazuri de bronhopneumonii la sugari, majoritatea evoluind grav, cu o mortalitate de 12%.

2. Tabloul clinic, benign la început, devenea grav după câteva zile, cazurile letale sfîrșind în hiperpirexie, cianoză și colaps, cu toate procedeele terapeutice intense aplicate.

3. Din secrețiile faringiene provenind de la 2 cazuri, a fost izolat un agent inframicrobian, patogen pentru șoarecele alb și nepatogen pentru embrionul de găină.

4. Inframicrobul izolat nu este hemaglutinant, trece prin filtrul Seitz, nu este neutralizat de serurile antigripale și este pantrop.

*Institutul de inframicrobiologie
al Academiei R.P.R.*

СООБРАЖЕНИЯ В СВЯЗИ С ВИРУСНОЙ ЭПИДЕМИЕЙ ВЕСНОЙ 1958 г. В БОТОШАНАХ И БОТОШАНСКОМ РАЙОНЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

РЕЗЮМЕ

В период март-июнь 1958 года в городе Ботошанах и Ботошанском районе было зарегистрировано большое число острых заболеваний верхних дыхательных путей у грудных детей с высоким процентом токсических форм и высокой смертностью. Из выделений кооплотки заболевших детей был изолирован не вызывающий гемоглютинацию вирусный агент, оказавшийся патогенным для мышей.

CONSIDÉRATIONS SUR UNE ÉPIDÉMIE VIRALE RESPIRATOIRE, SURVENUE AU PRINTEMPS 1958, DANS LA VILLE ET LE DISTRICT DE BOTOȘANI

RÉSUMÉ

Durant la période mars à juin 1958, on a enregistré, dans le district et la ville de Botoșani, un grand nombre de syndromes respiratoires aigus chez les nourrissons, avec un pourcentage élevé de formes toxiques et de mortalité. À partir des sécrétions pharyngiennes des petits malades, on a isolé un agent inframicrobien, pathogène pour la Souris, non hémo-agglutinant.

CARACTERELE BIOLOGICE
ALE UNUI GERME INFRAMICROBIAN IZOLAT
DE LA SUGARI CU SINDROM RESPIRATOR
ACUT TOXIC

DE

AL. PETRESCU, PIERRETTE ATHANASIU, STELA CIRNARU,
V. PANGU și IOANA VILCU-BOJINGA

Comunicare prezentată la Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R.
în ședința din 18 aprilie 1969

În două lucrări anterioare¹ (1), am arătat că am izolat un germen inframicrobian plecând de la produse patologice, obținute de la copii ce prezentau un sindrom respirator acut toxic. Am descris cu aceeași ocazie, pe scurt, și câteva din caracterele biologice ale acestui germen. În nota de față, prezentăm ansamblul cercetărilor de laborator efectuate asupra acestui inframicrob.

Tabloul clinic al sindromului prezentat de copiii bolnavi poate fi rezumat la următoarele: debut subacut cu rino-faringită și bronșită discretă ce durează 2—4 zile, după care starea generală se înrăutățește brusc, temperatură 40°, dispnee acută toxică, cianoză, adinamie, convulsii, colaps periferic. Ascultătoriu se percep semne de bronhopneumonie, confirmată și de examenul radiologic. Această stare rezistă oricărei tentative terapeutice în majoritatea cazurilor și după un interval variind de la câteva ore la 2—3 zile, copiii decedau fără a schița o cît de discretă ameliorare. Mortalitatea a oscilat între 12 și 88%.

Predominanța semnelor clinice nervoase sau pulmonare făcea ca diagnosticul să incline uneori către o encefalită toxică, alteori către o bronhopneumonie toxică. Cazurile care supraviețuiau reveneau cu greu la normal, după o îndelungată și penibilă convalescență.

¹ T. Manicatlă, Florica Păun, M. Mișan, Stela Cîrnaru, Adela Ene, Elena Manicatlă, Ioana Vilcu, Al. Petrescu și Pierrette Athanasie, *Pneumonii atipice la nou-născuți*, Comunicată la Simpozionul asupra epidemiei de gripă din 1967—1968, București, 3—4 decembrie 1968.

Este interesant de semnalat faptul că în majoritatea cazurilor, mamele copilor bolnavi prezentaseră, cu aproximativ o săptămână înainte de debutul sindromului, un discret catar nazal banal.

Virsta copiilor bolnavi era cuprinsă între o lună și 7 luni.

Cazurile letale prezentau la necropsie o congestie difuză a tuturor viscerelor, edem cerebral cu ușoară hiperemie a meningelor, focare de bronhopneumonie, ficat hipertrofiat gras, rinichi măști de volum și palizi. Diagnosticul clinic se îndreptă către eventualitatea unei etiologii gripale și ca atare investigațiile de laborator au fost făcute în această direcție.

De la cazurile clinice au fost recoltate secrețiile faringiene cu ajutorul unor tampoane sterile, precum și sînge și fecale. De la cazurile necropsice au fost prelevate fragmente de creier, plămîni și ficat.

Toate aceste produse au fost sterilizate din punct de vedere bacteriologic prin centrifugare prelungită și adăugare de antibiotice și inoculate în mod paralel în ouă embrionate de găină în vîrstă de 9 zile, pe cale intramniotică, și la șoareci albi pe cale intranasală sub narcoză cu eter. Treccerile oarbe în număr de 4-5, efectuate pe ouăle embrionate, au rămas în toate cazurile fără rezultat pozitiv din punctul de vedere al prezentei virusului gripal. Inoculările pe șoareci au provocat moartea animalelor, chiar de la prima trecere, după aproximativ 13-15 zile de la inoculare, găsindu-se focare de hepatizare pulmonară diseminate în ambii lobi. Treccerile ulterioare au provocat moartea animalelor după același interval și cu aceleași leziuni. De la pasajul II, am constatat, în afara leziunilor pulmonare care păreau a nu justifica moartea animalului, o hipertrofie cu degenerescență grasă a ficatului, ușoară hipertrofie și decolorare a splinei și mărirea de volum a rinichilor, care erau palizi. Aceste observații ne-au determinat să folosim ca material infectant pentru pasajele ulterioare și trituratele din organele lezate, în afara de plămîni. Inoculările au fost făcute de această dată și pe cale intranasală și pe cale intraperitoneală, animalele fac o boală mortală, cu o perioadă de incubație scurtă, de 4-6 zile, prezentînd la necropsie aceleași leziuni ca și în cazul inoculărilor efectuate pe cale nazală. Trituratele de ficat, rinichi sau splină inoculate pe cale intranasală au provocat moartea animalelor după un interval de 11-13 zile, deci în mod asemănător cu primele treceri efectuate cu trituratul de plămîni.

Ajunghind în acest stadiu al cercetărilor noastre, am oprit trecerile pe ouă embrionate, inoculînd toate produsele patologice pe care le-am cercetat ulterior pe cale intraperitoneală la șoarece. Pînă în prezent am efectuat cu unele tulpini peste 50 de treceri pe această cale. Am reușit să izolăm acest agent inframicrobian în 8 cazuri din totalul de 29 de produse inoculate; o izolare a fost făcută din fecale, o izolare din secreția faringiană și 6 din produse necropsice - plămîni și ficat. Germenul o dată izolat, am procedat la studiul proprietăților sale biologice și anume: patogenitate, antigenitate, imunogenitate, comportament față de agenți fizici și chimici, leziuni histopatologice.

ANIMALE SENSIBILE

Șoarecele face o maladie mortală în urma inoculării intraperitoneale, intracerebrale, intramusculare, subcutanate sau administrării în alimente. Incubația este variabilă, în legătură cu calea de administrare: de 4-6 zile după inocularea intraperitoneală și de 10-20 de zile după inocularea pe una din celelalte căi. Este sensibil atât animalul adult cît și puilul. Puilii de șoarece alăptați de mame infectate cu virus mor de boală, prezentînd leziunile caracteristice. Întrucît este imposibil a separa și a alăpta în mod strict aseptice puilii de șoarece la mama bolnavă, nu putem afirma cu certitudine dacă în aceste cazuri infecția se face prin lapte sau prin coabitare.

Șobolanul adult este rezistent la infecția cu virus, dar șobolanii nou-născuți sînt sensibili și fac o boală identică cu cea a șoarecelui, urmată de moarte. Leziunile microscopice și macroscopice sînt aceleași ca la șoarece.

Cobaiul adult nu este sensibil, în schimb puilii de cobai fac boala și mor după o incubație de 7-10 zile. Leziunile macroscopice ale organelor sînt mai atenuate decît la șoarece. Virusul a fost trecut de 3 ori pe puilii de cobai, fără să piardă patogenitatea pentru șoarece.

Lepurele adult este insensibil, dar puilii de iepure fac o boală asemănătoare cu cea a puilor de cobai și moare după 5-6 zile de incubație. În acest interval am observat însă o stare de degradare fiziologică a acestor animale, care ajungeau la o adevărată cașexie, asemănătoare cu cea observată în multe cazuri la sugari ce prezentau boala. Două treceri pe acest animal nu au modificat patogenitatea pentru șoarece.

Găina adultă, inoculată pe cale intraperitoneală cu o cantitate mare de virus (1000 D.L.₅₀), nu prezintă nici un simptom de boală chiar după cîteva repetări ale inoculării cu aceleași cantități de virus. Puilii de găină sînt de asemenea rezistenți la inocularea pe cale intraperitoneală a virusului.

Hamsterii adulți nu sînt sensibili la inocularea de virus. Întrucît din toate animalele pe care le-am inoculat cel mai sensibil s-a dovedit a fi șoarecele, și întrucît leziunile produse la acest animal erau foarte asemănătoare cu cele găsite la copii, am efectuat toate cercetările ulterioare privind proprietățile biologice ale inframicrobului izolat de noi, numai pe șoarece.

Repetăm că inoculările făcute în ouă embrionate pe cale amniotică, alantoidiană sau vitelină nu au produs leziuni sau moartea embrionilor nici după 5 treceri oarbe. Produsele recoltate din ouăle inoculate nu au reprodus boala la șoarece. Amprentele de membrană vitelină, colorate cu metoda Macchiavello nu au pus în evidență prezența de colonii de germeni sau incluzii.

Inocularea virusului în culturi de țesuturi embrionare umane nu a dat rezultate concludente. Lichidul de cultură, reîneculat la șoarece, a produs numai într-un caz boala și moartea animalului.

Patogenitate. Așa cum am arătat, virusul este patogen pentru șoarece, care poate fi inoculat pe oricare din căile intranasală, intraperitoneală,

intracerebrală, subcutanată, intramusculară sau *per os*. Virusul este pantrop, răspîndirea sa efectuîndu-se pe cale sanguină. Am pus în evidență prezența sa în sine la 24 de ore după inoculare, iar la moartea animalului în organe: creier, plămîni, ficat, splină, pancreas, rinichi, intestin, mușchi, suprarenali, toate erau infectate, întrucît produceau prin inoculare moartea animalelor. Cantitatea de virus este mai mare în ficat, acest organ avînd $DL_{50}=10^{-3.5}$, și mai mică în plămîni unde $DL_{50}=10^{-4.2}$. În toate cazurile controalele bacteriologice au rămas sterile. Virusul nu produce hemaglutinarea globulelor roșii de găină, cobai, șoarece, om, nici la temperatura camerei, nici la 37°C, nici la +4°C.

Comportamentul față de agenții fizico-chimici. Virusul se conservă timp de o lună în glicerină tamponată la +4°C, se conservă timp de 2 luni în soluție cloruro-sodică izotonică la -30°C și cel puțin 3 luni prin liofilizare. Suspensia 10% de plămîni și ficat în soluție cloruro-sodică izotonică, menținută 7 luni la -30°C și apoi 2 luni la +4°C, a produs moartea unui animal din trei, după o incubatie de 26 de zile, cu leziunile caracteristice. Rezistă timp de 30 de minute la temperatura de 56° și este inactivat complet în 5 minute la 100°. Razele ultraviolete scad la jumătate infecțiozitatea după expunerea produsului infectant la o iradiere de 60 de minute cu o lampă model Hannan de la distanța de 1/2 m. Nu rezistă la eter amestecat în proporție de 20%, și menținut 16 ore la gheață. Nu este inactivat *in vitro* de penicilină, streptomycină, teramicină. Aureomicina manifestă o ușoară acțiune asupra sa *in vitro*, dublînd perioada de incubatie față de martori.

Antigenitate. Pentru a produce un ser imun față de virusul nostru, am inoculat pe cale intraperitoneală șobolani, iepuri și cocoși cu o suspensie 10% de ficat și plămîni de șoarece mort de boala experimentală. Inoculările au fost repetate de 4 ori la interval de 7 zile, în volum de 2 ml. La 30 de zile de la ultima inoculare, a fost practică o nouă inoculare, de rapel, cu aceeași cantitate de antigen, inoculat pe aceeași cale. La 14 zile după ultima inoculare, animalele au fost singerate, iar serul introdus în reacția de seroneutralizare, fixare de complement, precipitare. În reacția de seroneutralizare, am folosit serurile brute sau diluate 1/10, puse în contact cu 5 DL_{50} virus; s-a lăsat amestecul o oră la temperatura camerei, apoi o noapte la +4° și s-au inoculat pe cale intraperitoneală la grupe de câte 5 șoareci.

Reacția de fixare a complementului a fost efectuată cu serurile de iepure și de șobolan și cu antigen, preparat după metoda Casal, din ficat și plămîni de șoarece mort de boala experimentală. Precipitările au fost efectuate cu aceleași seruri și antigen.

În probe de seroneutralizare numai serul nediluat de cocoș a dat un rezultat pozitiv (5 animale din 5 au supraviețuit). La diluția de 1/10, puterea neutralizantă a serului de cocoș scade aproape complet, numai un animal din 5 supraviețuind. Serurile de iepure și șobolan au dat rezultate negative în această probă. Reacția de fixare a complementului a fost de asemenea negativă cu ser de șobolan și iepure. Paralel, au fost efectuate și reacții de fixare a complementului cu ser de iepure și antigen de ornitoză, precum și seroneutralizare cu ser antiornitoză preparat pe cocoș. Rezultatele au fost, și în acest caz, negative. Microaglutinările cu antigen de

neorickettsii au fost negative. Reacția precipitinelor a dat rezultate pozitive folosind serul de cocoș și antigenul diluat între 1/200 și 1/32 000. Reacțiile de seroneutralizare cu seruri antigripale de tip A, A₁, A₂, B și D au dat rezultate negative.

Imunogenitate. Testarea imunogenității a fost efectuată prin vaccinare cu suspensii 10% din plămîni și ficat de șoarece mort de boala experimentală, formolate 1% în glicerină; vaccinul a fost administrat pe cale subcutanată în volum de 0,1 ml, în 6 reprize la intervale de 48 de ore. După ultima administrare s-a făcut o pauză de 30 de zile, apoi o vaccinare de rapel, iar la 14 zile după aceea, animalele au fost infectate de probă cu 10 DL_{50} pe cale intraperitoneală. Nici un animal nu a rezistat, murind după același interval ca și martorii. Vaccinurile preparate cu suspensii de ficat sau plămîni provenind de la pui de iepure, cobai, șobolan, au dat rezultate identice. Aceste rezultate, ca și cele obținute în cercetările serologice, ne indică o slabă antigenitate și imunogenitate a acestui virus, cel puțin în condițiile experimentale create de noi. Animalele vaccinate antigripal cu virus de tip A nu au rezistat inoculării de probă.

Leziuni anatomo-patologice

Vom prezenta paralel leziunile anatomo-patologice microscopice la om și la șoarece pentru a putea face o comparație mai strînsă.

Plămîni. La om: proces de alveolită descarnativă hemoragică, septurile alveolare îngroșate, infiltrație difuză cu celule mononucleare încărcate cu pigment hematice, zone de emfizem compensator, congestie vasculară în teritoriul capilar venos. Endotelul capilar arteriolar este hipertrofiat (fig. 1 și 2).

La șoarece: se observă o congestie a tuturor vaselor, inclusiv a capilarelor alveolare. Alveolele sînt pline cu exsudat seros; procesul de alveolită seroasă cuprinde aproximativ 70% din suprafața secțiunii. În interiorul alveolelor serozitatea este amestecată cu hematii și rare monocite, aspect ce conferă unora din teritoriile pulmonare tabloul de alveolită sero-hemoragică. Nu se observă infiltrație peribronșică sau perivasculară (fig. 3).

Ficat. La om: se observă stază intralobulară, infiltrații inflamatorii în spațiul port și noduli de infiltrație intralobulară asemănători cu cei observați la șoarece. Zone de încălzire grasă, anizocarioză, fragmentarea și marginația cromatinei nucleare (fig. 4, 5 și 6).

La șoarece: hiperemie intensă a vaselor mari și a capilarelor ce sînt pline cu elemente albe, distensie marcată a sinusoidelor hepatice. Se observă focare de infiltrație cu celule limfocitare, atît intralobular cît și perportal, zone de degenerescență granulo-vacuolară și încălzire grasă centrolobulară. Anizocarioza și focare de hepatocitofagie sînt înfîlțite în numeroase teritorii, iar în nucleu, ca și în ficatul uman, se observă rarefierea și marginația cromatinei. Apar și celule vacuolizate fără nucleu, precum și celule picrotice (fig. 7, 8 și 9).

Rinichi. La om: congestie și întîmcescență tulbură în tubii contorți; glomerulii de aspect normal (fig. 10).

La șoarece : leziuni de întumescență turbure în epiteliul tubilor conctorți, cu nucleii picnotici, iar alpi pe cale de cariolică avansată, congestie în corticală (fig. 11).

Cerebrul. La om : edem pericelular, vase dilatate, uneori rari noduli de infiltrație glială, congestia vaselor în meninge (fig. 12, 13 și 14).

La șoarece : congestie de intensitate mijlocie, hemoragii produse prin eracția peretelui vascular (fig. 15 și 16).

Cord : Uneori, la șoarece s-au observat zone de infiltrație subepi-cardică (fig. 17).

DISCUȚII

Ceea ce frapază în mod deosebit, în cazul inframicrobului izolat de noi, sînt leziunile pe care acesta le determină la animalul sensibil — șoarecele — și care se suprapun intrutotul leziunilor găsite la copiii morți cu sindromul descris. Aceste leziuni ar putea fi grupate, în ordinea gravității lor, în triada : hepatită, pneumonie, nefroză. Această unitate lezională este după părerea noastră un puternic argument că virusul izolat pe animal este același cu cel de la om. În ceea ce privește gravitatea evoluției clinice la copil, ea devine explicabilă prin lezarea simultană a trei din cele mai importante organe ale economiei organismului. Chiar la copiii ce supraviețuiesc, convalescența lungă, însoțită uneori de recăderi, se explică pe de o parte prin lezarea profundă a acestor organe, iar pe de altă parte prin slaba antigenitate și imunogenitate a agentului etiologic. Așa cum am văzut din rezultatele cercetărilor noastre, virusul nu a determinat, în condițiile experimentale realizate, imunitatea animalelor și nu s-a putut obține un ser neutralizant și precipitant decît la găină.

Proprietățile biologice ale virusului izolat de noi se aseamănă, într-o oarecare măsură, cu cele ale virusului hepatitei șoarecelui, descris de Gledhill și Andrews (2), și anume : transmisibilitate în serie a virusului la șoarece, patogenitate pe același căi de inoculare, netransmisibilitate la ouă embrionate, aspectul macroscopic al ficatului, antigenitate scăzută. Spre deosebire de acesta însă, virusul izolat de noi determină leziuni, în afară de ficat, și în plămîni și rinichi în mod constant ; este patogen și pentru alte specii animale decît șoarecele (pui de iepure, cobai, șobolan). Este rezistent 30 de minute la 56° și la liofilizare ; determină alt tip de leziuni histologice în ficat (noduli infiltrativi și nu necroze masive).

În plus, rasa de șoareci pe care noi am lucrat nu este nici rasa P, nici VS, ci rasa H, provenind din Ungaria. În schimb, aspectul leziunilor hepatice produse de virusul izolat de noi se apropie foarte mult de leziunile observate de Nicolau și colaboratori (3) la șoarecii inoculați cu materiale provenind din punctiile hepatice făcute bolnavilor cu hepatită, în afară de incluziile descrise de autor, pe care noi nu le-am găsit pe preparatele noastre. Spre deosebire de aceste cercetări însă, în care nu s-a putut transmite virusul la șoarece mai mult de 2—3 pasaje, noi am realizat pînă în prezent peste 30 de treceri. De asemenea, virusul izolat de noi se aseamănă foarte mult cu virusul izolat de Sanders, Soret și Padron (5), din fragmente de puncție hepatică, de la bolnavi de hepatită.

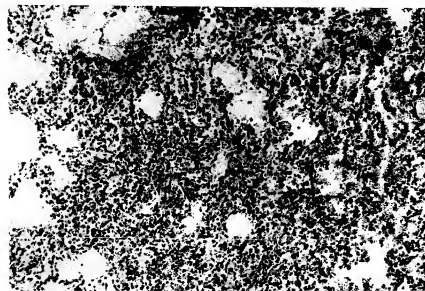


Fig. 1. — Plămîni de om. Edem interstițial, infiltrație difuză, alveolă sero-hemoragică. Colorație van Gieson.

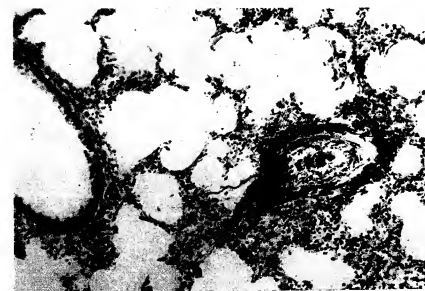


Fig. 2. — Plămîni de om. Congestie, enfizem compensator, bronhiolă cu epiteliul intact. Lipsește edemul și infiltrația peribronhovasculară. Colorație van Gieson.

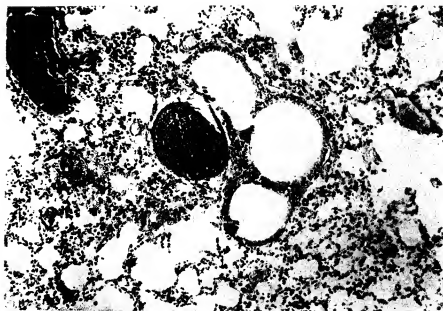


Fig. 3. — Plămâni de soarece. Aceleași leziuni ca în plămâni de om. Colorație Mann.

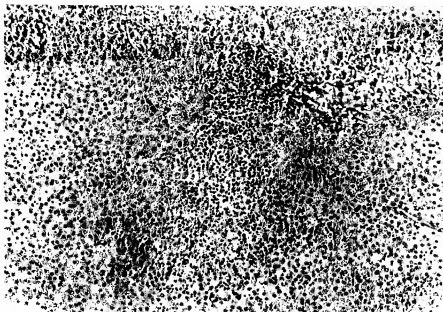


Fig. 4. — Ficat de om. Nodul de infiltrație limfo-monocitară intralobulară. Colorație van Gieson.

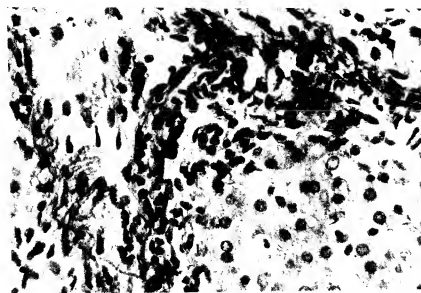


Fig. 5. — Ficat de om. Infiltrație perivasculară, întinșă a citoplasmei hepatocitelor, rareficia și marginația cromatinei nucleare. Colorație van Gieson.

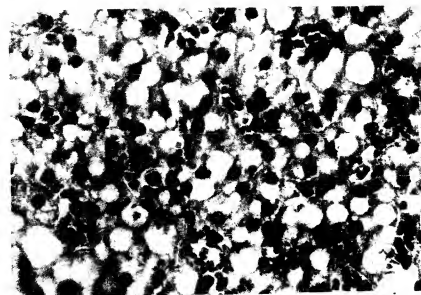


Fig. 6. — Ficat de om. Încălecare 'grasă' a hepatocitelor, atrofie nucleară, congestia vaselor sinusale hepatice. Colorație van Gieson.

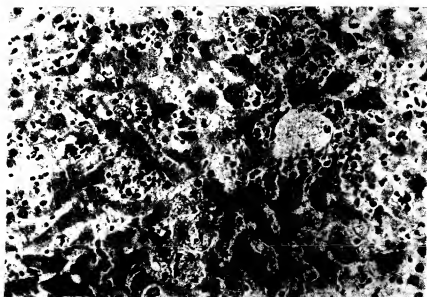


Fig. 7. — Ficat de soarece. Noduli de infiltrație, intralobulari și perivasculari. Congestie. Lezuni citoplasmice și nucleare ale celulelor hepatice. Colorație Mann.

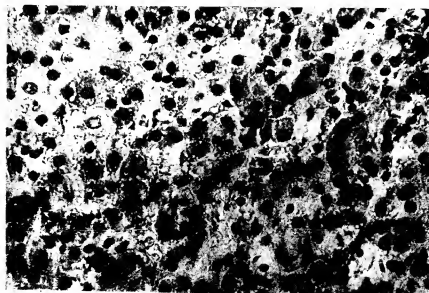


Fig. 8. — Ficat de soarece. Intumescență tubulară, degenerescență granulo-vacuolară, mizocurioză în celulele hepatice. Colorație Mann.

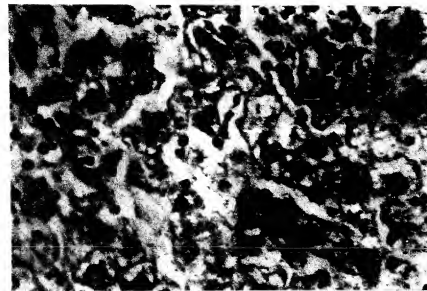


Fig. 9. — Ficat de soarece. Noduli infiltrativi intralobulari, degenerescență granulo-vacuolară înaltă, carioliză în celulele hepatice. Colorație Mann.

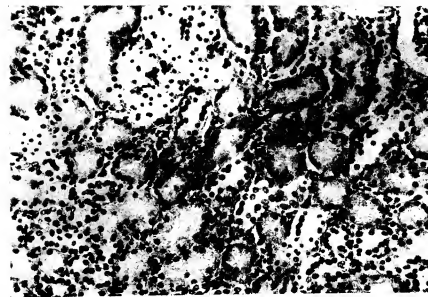


Fig. 10. — Hîmichi de ou. Intumescență tubulară în citoplasma celulelor tubilor conforți. Colorație van Gieson.



Fig. 11. — Rinite de soarece. Intinseșcență turbure, cariorexis și carioliză în celulele tubilor conților. Colorație Mann.

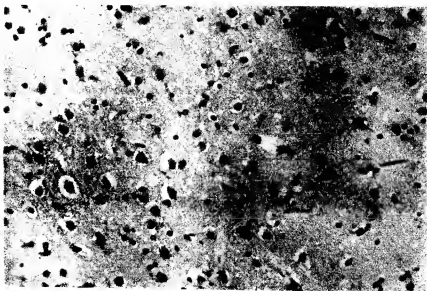


Fig. 12. — Creier de om. Edem pericelular. Colorație van Gieson.

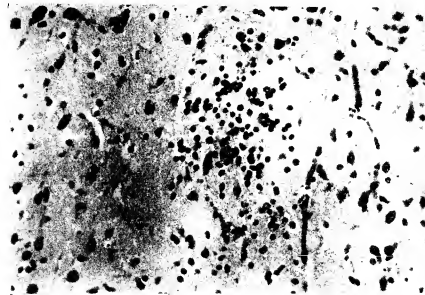


Fig. 13. — Creier de om. Mic nodul infiltrativ în substanța nervoasă. Colorație van Gieson.



Fig. 14. — Creier de om. Meninge edematizate, cu vase dilatate și pline cu sânge. Colorație van Gieson.

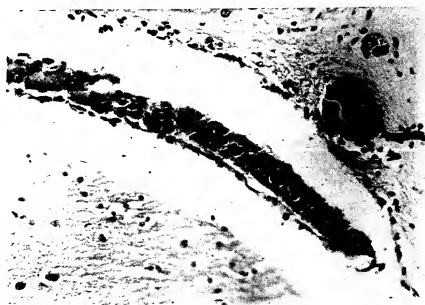


Fig. 15. — Greier de soarece. Congestie în parenchimul cerebral și în plexul coroid. Colorație Mann.

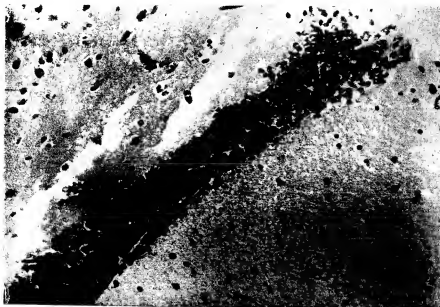


Fig. 16. — Greier de soarece. Hemoragie prin diapedoză în tesutul cerebral, în lungul unui vas. Colorație Mann.

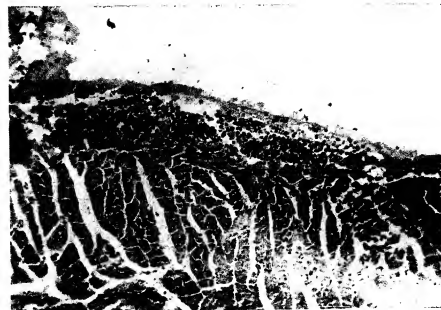


Fig. 17. — Cord de soarece. Zonă de infiltrație subepicardică. Colorație Mann.

În concluzie, toate datele obținute asupra acestui agent inframicrobian pledează în favoarea unui virus pneumo-hepato-netrotrop, extrem de agresiv pentru sugari, dificil de diagnosticat, pe de o parte datorită faptului că este slab antigenic, iar pe de altă parte pentru că nu poate fi izolat decât cu foarte multă greutate (primele 48 de ore de boală).

Faptul că mamele copiilor bolnavi prezentau un sindrom de tip respirator, cu puțin timp înainte de debutul bolii copiilor lor, indică pe de o parte posibilitatea circulației acestui virus sub forma unor afecțiuni benigne la adulți, iar pe de altă parte marea sa contagiozitate pentru copii. De altfel, unul din noi a izolat ulterior un virus asemănător din secrețiile faringiene ale unui adult ce prezenta un sindrom respirator acut, asemănător gripei. Din punct de vedere profilactic această observație capătă o valoare foarte mare, deoarece ea obligă la izolarea copiilor de mamele lor în toate cazurile de manifestări morbide de tip respirator ale acestora. În plus, din datele experimentale am putut observa transmiterea bolii de la șoricioaica infectată la pui pe care-i alăpta. Ca atare, profilaxia trebuie să țină seama și de posibilitatea de transmitere a maladiei prin laptele matern.

Din punct de vedere epidemiologic, maladia pare să evolueze în pusee sezoniere, primăvara și toamna.

La propunerea acad. Șt. S. Nicolau, am dat acestui germen numele de „Boto”, după orașul Botoșani de unde l-am izolat prima oară.

CONCLUZII

1. Din produse de secreție faringiană și din fecale de la cazuri clinice, precum și din piese necropsice provenind de la cazuri letale, la copii cu sindrom respirator acut toxic, a fost izolat pe șoarecele alb un agent inframicrobian, având în toate cazurile aceleași caractere biologice.
2. Inframicrobul este patogen pentru șoarecele alb nou-născut sau adult, șobolanul nou-născut, puiul de cobai și puiul de iepure. Nu determină leziuni sau moartea embrionului de găină; produsele de la ouăle inoculate nu reproduc boala la șoarece. Inocularea virusului în culturi de țesuturi embrionare nu a dat rezultate concludente.
3. Inframicrobul izolat trece prin filtrul Seitz, se conservă în glicerină, prin congelare în soluție cloruro-sodică izotonică sau prin liofilizare. Rezistă la razele UV și la temperatura de $+56^{\circ}\text{C}$.
4. Antigenitatea sa este scăzută; determină anticorpi neutralizanti numai la găina imunizată. Imunogenitatea în condițiile experimentării noastre a fost nulă. Probele serologice încruciate cu ornitoza, neorickettsiile și gripa au fost negative.
5. Germenul este pantrop, găsindu-se în toate organele animalului inoculat, precum și în singe.
6. Leziunile histologice, atât cele de la copii, cât și cele de la șoarece, arată o afectare marcată a ficatului, plămînilor și rinichilor, și ele explică evoluția gravă a bolii la copii.

*Institutul de Inframicrobiologie
al Academiei R.P.R.*

În concluzie, toate datele obținute asupra acestui agent inframicrobian pledează în favoarea unui virus pneumo-hepato-nefrotrop, extrem de agresiv pentru sugari, dificil de diagnosticat, pe de o parte datorită faptului că este slab antigenic, iar pe de altă parte pentru că nu poate fi izolat decât cu foarte multă greutate (primele 48 de ore de boală).

Faptul că mamele copiilor bolnavi prezentau un sindrom de tip respirator, cu puțin timp înainte de debutul bolii copiilor lor, indică pe de o parte posibilitatea circulației acestui virus sub forma unor afecțiuni benigne la adulți, iar pe de altă parte marea sa contagiozitate pentru copii. De altfel, unul din noi a izolat ulterior un virus asemănător din secrețiile faringiene ale unui adult ce prezenta un sindrom respirator acut, asemănător gripei. Din punct de vedere profilactic această observație capătă o valoare foarte mare, deoarece ea obligă la izolarea copiilor de mamele lor în toate cazurile de manifestări morbide de tip respirator ale acestora. În plus, din datele experimentale am putut observa transmiterea bolii de la șoricioaica infectată la puii pe care-i alăpta. Ca atare, profilaxia trebuie să țină seama și de posibilitatea de transmitere a maladiei prin laptele matern.

Din punct de vedere epidemiologic, maladia pare să evolueze în pusee sezoniere, primăvara și toamna.

La propunerea acad. Șt. S. Nicolau, am dat acestui germen numele de „Boto”, după orașul Botoșani de unde l-am izolat prima oară.

CONCLUZII

1. Din produse de secreție faringiană și din fecale de la cazuri clinice, precum și din piese necropsice provenind de la cazuri letale, la copii cu sindrom respirator acut toxic, a fost izolat pe șoarecele alb un agent inframicrobian, având în toate cazurile aceleași caractere biologice.

2. Inframicrobul este patogen pentru șoarecele alb nou-născut sau adult, șobolanul nou-născut, puiul de cobai și puiul de iepure. Nu determină leziuni sau moartea embrionului de găină; produsele de la oulă inoculate nu reproduc boala la șoarece. Inocularea virusului în culturi de țesuturi embrionare nu a dat rezultate concludente.

3. Inframicrobul izolat trece prin filtrul Seitz, se conservă în glicerină, prin congelare în soluție cloruro-sodică izotonică sau prin liofilizare. Rezistă la razele UV și la temperatura de $+56^{\circ}\text{C}$.

4. Antigenitatea sa este scăzută; determină anticorpi neutralizanți numai la găina imunizată. Imunogenitatea în condițiile experimentării noastre a fost nulă. Probele serologice încrucișate cu ornițoză, neorickettsiile și gripa au fost negative.

5. Germenul este pantrop, găsindu-se în toate organele animalului inoculat, precum și în sînge.

6. Leziunile histologice, atât cele de la copii, cât și cele de la șoarece, arată o afectare marcată a ficatului, plămînilor și rinichilor, și ele explică evoluția gravă a bolii la copii.

*Institut de inframicrobiologie
al Academiei R.P.R.*

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ВИРУСНОГО АГЕНТА, ИЗОЛИРОВАННОГО У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ТОКСИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

РЕЗЮМЕ

У детей с острыми токсическими синдромами дыхательной системы авторы изолировали вирусный агент, патогенный для мышей, новорожденных крыс, молодых морских свинок и кроликов. Вирусный агент проходит через фильтр Зейца, сохраняется в глицерине и поддается лиофилизации; устойчив по отношению к ультрафиолетовым лучам и выдерживает температуру 56°C. В экспериментальных условиях авторы вирус оказался слабо антигенным и неиммуногенным; обладает пантропическими свойствами и вызывает распространенные поражения в печени, легких и почках, как у человека, так и у животных.

ОБЪЯСНЕНИЕ РИСУНКОВ

- Рис. 1. — Легкие человека. Интерстициальный отек, диффузная инфильтрация серо-геморрагический альвеолит. Окраска по ван Гизону.
 Рис. 2. — Легкие человека. Воспаление легочной ткани, компенсирующая эмфизема, бронхола с интактным эпителием. Отсутствует отек и околососудистая бронхальная инфильтрация. Окраска по ван Гизону.
 Рис. 3. — Легкие мыши. Те же поражения, как и в легких человека. Окраска по Манну.
 Рис. 4. — Печень человека. Узелковая внутридольчатая лимфомоноцитарная инфильтрация. Окраска по ван Гизону.
 Рис. 5. — Печень человека. Околососудистая инфильтрация, мутное набухание цитоплазмы печеночных клеток, уменьшение и краевое расположение ядерного хроматина. Окраска по ван Гизону.
 Рис. 6. — Печень человека. Липовая инфильтрация печеночных клеток, анисокария, ядерный пикноз, воспаление синусоидных кровеносных сосудов печени. Окраска по ван Гизону.
 Рис. 7. — Печень мыши. Узелковая внутридольчатая и околососудистая инфильтрация. Воспалительный процесс. Цитоплазматические и ядерные поражения печеночных клеток. Окраска по Манну.
 Рис. 8. — Печень мыши. Мутное набухание, зернисто-вакуолярный дегенеративный процесс, анисокария, интраклеточная инфильтрация, зернисто-вакуолярная далеко зашедший дегенеративный процесс, карлиоз печеночных клеток. Окраска по Манну.
 Рис. 9. — Печень мыши. Узелковая внутридольчатая инфильтрация, зернисто-вакуолярная далеко зашедший дегенеративный процесс, карлиоз печеночных клеток. Окраска по Манну.
 Рис. 10. — Почки человека. Мутное набухание цитоплазмы клеток извилистых канальцев. Окраска по ван Гизону.
 Рис. 11. — Почки мыши. Мутное набухание, карioreксия и карлиозис клеток извилистых канальцев. Окраска по Манну.
 Рис. 12. — Головной мозг человека. Околососудистый отек. Окраска по ван Гизону.
 Рис. 13. — Головной мозг человека. Незначительный инфильтративный узелок в нервном веществе. Окраска по ван Гизону.

- Рис. 14. — Головной мозг человека. Отек менингеальной оболочки с дилатацией и гиперемией кровеносных сосудов. Окраска по ван Гизону.
 Рис. 15. — Головной мозг мыши. Воспалительный процесс паренхимы головного мозга и сосудистого сплетения. Окраска по Манну.
 Рис. 16. — Головной мозг мыши. Кровоизлияние (per diapedesis) в головной мозг вдоль кровеносного сосуда. Окраска по Манну.
 Рис. 17. — Сердце мыши. Участок подкардиальной инфильтрации. Окраска по Манну.

CARACTÈRES BIOLOGIQUES D'UN GERME INFRAMICROBIEN, ISOLÉ CHEZ DES NOURRISSONS ATTEINTS D'UN SYNDROME RESPIRATOIRE TOXIQUE AIGU

RÉSUMÉ

On a isolé chez des nourrissons, atteints d'un syndrome respiratoire toxique aigu, un inframicrobe pathogène pour la souris, le rat nouveau-né, le jeune cobaye et le lapereau. Le germe n'est pas retenu par le filtre Seitz; il se conserve dans la glycérine et par lyophilisation, est résistant aux rayons ultra-violet et à la température de 56°C. Selon les données d'observation clinique ainsi qu'expérimentales de cette étude, le germe est faiblement antigénique, non immunogène, et détermine des lésions marquées dans le foie, les poumons et les reins, aussi bien chez l'Homme que chez les animaux.

EXPLICATION DES FIGURES

- Fig. 1. — Poumon humain. Œdème interstitiel, infiltration diffuse, alvéolite séro-hémorragique. Coloration : van Gieson.
 Fig. 2. — Poumon humain. Congestion, emphysème de compensation; bronchiole à l'épithélium intact. L'œdème et l'infiltration périlobulo-vasculaire font défaut. Coloration : van Gieson.
 Fig. 3. — Poumon de souris. Mêmes lésions que dans le poumon humain. Coloration : Mann.
 Fig. 4. — Foie humain. Nodule d'infiltration lympho-monocytaire intralobulaire. Coloration : van Gieson.
 Fig. 5. — Foie humain. Infiltration périvasculaire, intumescence trouble du cytoplasme des hépatocytes; rarefaction et disposition marginale de la chromatine nucléaire. Coloration : van Gieson.
 Fig. 6. — Foie humain. Hépatocytes chargés de graisse; anisokaryose; pyknose nucléaire; congestion des vaisseaux sinusoides hépatiques. Coloration : van Gieson.
 Fig. 7. — Foie de souris. Nodules d'infiltration, intralobulaires et périvasculaires; congestion; lésions du cytoplasme et du noyau des cellules hépatiques. Coloration : Mann.
 Fig. 8. — Foie de souris. Intumescence trouble, dégénérescence granulo-vacuolaire, anisokaryose dans les cellules hépatiques. Coloration : Mann.
 Fig. 9. — Foie de souris. Nodules infiltratifs intralobulaires; dégénérescence granulo-vacuolaire avancée, karyolyse, dans les cellules hépatiques. Coloration : Mann.
 Fig. 10. — Reins humains. Intumescence trouble dans le cytoplasme des cellules des tubes courbés. Coloration : van Gieson.

- Fig. 11. — Reins de souris. Intumescence trouble, karyorrhexis et karyolyse dans les cellules des tubes contournés. Coloration: Mann.
- Fig. 12. — Cerveau humain. Œdème périliculaire. Coloration: van Gieson.
- Fig. 13. — Cerveau humain. Petit nodule infiltratif dans la substance nerveuse. Coloration: van Gieson.
- Fig. 14. — Cerveau humain. Méninge œdématisée, à vaisseaux dilatés et pleins de sang. Coloration: van Gieson.
- Fig. 15. — Cerveau de souris. Congestion dans le parenchyme cérébral et dans le plexus choroïde. Coloration: Mann.
- Fig. 16. — Cerveau de souris. Hémorragie par diapédese dans le tissu cérébral, le long d'un vaisseau. Coloration: Mann.
- Fig. 17. — Cœur de souris. Zone d'infiltration sous-épicaudique. Coloration: Mann.

BIBLIOGRAFIE

1. V. Păncu, Al. Petrescu și P. Athanasie, acest număr, p. 583.
2. A. W. Gledhill și C. H. Andrewes, Brit. J. exp. Path., 1951, t. 32, nr. 6, p. 559.
3. Șt. S. Nicolau, H. Ruge, I. Dumitrescu-Popovici, R. Portocală, A. Moțoc și V. Bilbife, Arch. Virusforsch., 1944, t. III, nr. 5, p. 260.
4. Sanders Murray, Manuel G. Sorel și Eloy Padron, Trans. N. Y. Acad. Sci., 1958, t. 21, nr. 1, p. 17.

DATE NOI ȘI INTERPRETARI
ÎN PROBLEMA MULTIPLICĂRII VIRUSURILOR

DE

R. PORTOCALĂ

Conferință prezentată la Societatea Științelor Medicale, filiala Iași, în ședința din 26 mai 1960

Tinăra știință a virologiei a suferit în cursul evoluției sale numeroase influențe, exercitate în special de discipline apropiate de ea, și mai ales de bacteriologie. Era și firesc acest lucru, deoarece pionierii acestei noi științe erau toți recrutați dintre bacteriologi. Una din problemele teoretice de virologie generală, care a suferit poate mai mult decât altele această influență a bacteriologiei, a fost mecanismul multiplicării virusurilor. Deși poate cea mai interesantă problemă de inframicrobiologie, reproducerea virusurilor a fost totuși până nu de mult și cea mai puțin discutată.

Așezate de unii autori pe treapta cea mai de jos a ființelor viitoare, cele mai simple virusuri din punct de vedere chimic sînt considerate de alții ca făcînd parte din domeniul vast al macromoleculelor organice și în consecință plasate pe treapta superioară a compuşilor chimici organici. Pînă astăzi controversa dintre biologi și chimiști nu a reușit să atragă într-una din cele două discipline aceste microformațiuni cu proprietăți uneori de ființă vie, alteori de corp chimic, inert. Dacă pînă în ultimii ani argumentele păreau că vor da cîștig de cauză bioloșilor, astăzi faptele experimentale aduc primele date ce par a fi în favoarea chimiștilor.

Autorii considerau mecanismul de multiplicare a virusurilor ca un fenomen simplu, de la sine înțeles. Din moment ce virusurile există, iar existența lor se perpetuează, ar fi un nonsens de a nega multiplicarea lor. Din moment ce acest pas, logic după unii, era cîștigat, trebuia să se precizeze a doua etapă a acestui fenomen: cum se multiplică virusurile.

Deoarece încă de la Pasteur se știa că microbi se divid prin sciziparitate, nimic nu a fost mai ușor decît de a susține cu succes și no-

țiunea de multiplicare a virusurilor prin sciziparitate. Virusurile nu sînt și ele microorganisme în genul microbilor? Mai mici, ce e drept, dar tot microorganisme. Pasteur afirmase că: „*tout virus est un microbe*”. Deci, analogie cu microbii și în mecanismul multiplicării virusurilor. Acest mecanism a fost ulterior prezintă pînă în ultimele sale detalii.

Între timp însă se constată că în ciuda tuturor încercărilor, virusurile refuză să metabolizeze substanțele inerte, oricît de variate ar fi ele, și să se multiplice în absența celulelor fiziologic intacte, constatare care este net în defavoarea unei apropieri între virusuri și microbi, și în domeniul multiplicării. Dar s-a găsit o explicație plauzibilă și acestui fapt experimental. Virusurile, se spunea, nu-și pot metaboliza hrana din mediul ambiant, tocmai pentru că sînt viețuitoare extrem de rudimentare, lipsite de echipamentul enzimatic necesar acestei activități; în consecință, au nevoie de o celulă care să le dea substanțele nutritive gata preparate.

Virusul pătrunde deci în celula în care găsește hrana ce-i convine, în funcție de ceea ce numim afinitate. Aici va asimila substanțele necesare pînă cînd ciclul său se împlinește și atunci se divide. Urmărind mai departe fenomenul, se arată că în momentul în care celula este epuizată, scîlțită de rezervele sale alimentare, virusul o părăsește și se îndreaptă spre celulele învecinate în care, găsind alimente noi, gata preparate, ciclul de multiplicare reîncepe.

Aceasta era teoria multiplicării virusurilor, acceptată în inframicrobiologia generală. Aceasta era explicația simplistă a fenomenului complex al multiplicării, care era primită fără nici o probă experimentală doveditoare. Nimeni nu se îndoaia de această explicație, care era crezută fără a fi cercetată.

Astfel stăteau lucrurile cînd această explicație simplistă a suferit o primă lovitură.

În adevăr, autorii ajung la convingerea că o categorie de virusuri, bacteriofagi, nu au nevoie să pătrundă integral în interiorul bacteriei sensibile pentru a realiza fenomenul cunoscut de liză și în consecință de multiplicare a lor. Este suficient ca substanța din interiorul bacteriofagului (1), constituită din acidul său nucleic, să fie introdusă în corpul bacteriei, pentru ca după aproximativ 20-30 de minute să asistăm la explozarea bacteriei și la punerea în libertate a unui număr imens de corpusculi bacteriofagi identici cu cei inițiali. Aceste constatări, verificate cu ajutorul imaginilor obținute cu microscopul electronic, au arătat că în faza inițială a procesului, bacteriofagi sînt așezați în jurul bacteriei, avînd întotdeauna „coada” lor — este vorba de fagul T₂ anti-coli — îndreptată spre bacterie. Într-o etapă ulterioară, fagul este fixat pe membrana bacteriei prin extremitatea „cozii” sale, prin care tot conținutul pătrunde în interiorul victimei. Pe suprafața bacteriei rămîn fagi, vizibili lipsiți de conținut, deoarece microscopul electronic ni-i înfățișează turtiți, fără un conținut care să le susțină arhitectura obișnuită (2) (3).

Survine o perioadă numită de eclipsă, în timpul căreia bacteria nu prezintă nici o modificare vizibilă morfolologic, iar fagi nu pot fi puși

în evidență în interiorul ei (4). Chimia însă decelează această modificare. Într-adevăr, din momentul introducerii acidului nucleic, care în cazul bacteriofagilor este reprezentat exclusiv prin acidul deoxiribonucleic, bacteria încetează de a mai sintetiza tipul de acid deoxiribonucleic pe care îl sintetiza pentru propriile ei necesități. Mai mult decît atît, chiar sinteza acidului ribonucleic bacterian încetează. Întregul laborator de sinteză din interiorul celei bacteriene este îndreptat, într-un ritm vertiginos, spre o nouă sinteză, aberantă: aceea a acidului nucleic propriu al fagului (5) (6) (7). Această nouă comportare paradoxală a bacteriei se încheie după cîteva zeci de minute, o dată cu catastrofa definitivă celulară, materializată prin explozarea ei. Asistăm la eliberarea unui număr imens de noi corpusculi bacteriofagi, compleți din toate punctele de vedere.

Ce s-a petrecut cu cele cîteva molecule de acid deoxiribonucleic pătrunse în bacterie, pînă în momentul cînd aceasta explodează? Tehniciile moderne au permis cercetătorilor să urmărească pas cu pas evoluția fenomenului. În linii mari, mecanismul de sinteză a noilor fagi poate fi astfel imaginat: după stadiul de sinteză a acidului deoxiribonucleic, schițat mai sus, în cursul cărui numărul molecule ale acidului nucleic de tipul bacteriofagului apar în celula bacteriană, microscopul electronic începe să evidențieze și apariția primelor elemente fagice.

Moleculele de acid nucleic ce provin din fagi adsorbiți pe suprafața bacteriei au servit ca model, sau după un termen astăzi consacrat, ca tipar, noii sinteze de acid nucleic. Apariția noilor molecule este urmată de învăluirea lor cu strîlul proteic, a cărui origine este tot bacteriană, pentru a forma în ultimă instanță elementul corpuscular complet al bacteriofagului T₂. După cum noul acid nucleic sintetizat de celulă nu seamănă cu acidul nucleic propriu al bacteriei, nici noua proteină de învăluire nu seamănă cu proteinele obișnuite ale sintezei bacteriene. Constituții acestei proteine au fost obligați să se grupeze, pentru a o sintetiza, după noul schelet care le este prezentat: acidul deoxiribonucleic de tip bacteriofag.

Într-o ultimă etapă, numărul imens de fagi apăruiți în corpul bacteriei exercită asupra membranei acesteia o presiune irezistibilă, față de care ea nu se poate opune. Celula explodează în întregime și pune astfel în libertate conținutul său corpuscular, care merge în întîmpinarea altor bacterii, reîncepînd astfel opera lor distructivă.

Aceasta este în cîteva cuvinte concepția actuală asupra mecanismului fenomenului de bacteriofagie și al multiplicării fagilor, concepție schițată în linie ei mari și bazată pe cercetările recente. Este de necontestat că explicația acestui fenomen nu și-a găsit ultimul cuvînt și că cercetările viitoare vor preciza noi amănunte menite să elucideze pe deplin problema. Dar este de asemenea de necontestat că vechea ipoteză a multiplicării fagilor prin sciziparitate s-a prăbușit în fața argumentelor aduse de experimentație.

Procesul de stimulare a sintezei acizilor nucleici intracelulari sub influența virusurilor se limitează numai la lumea bacteriilor sau se întîlnesc și în regnul animal? Iată o întrebare la care am răspuns acum

oțiva ani, cercetînd evoluția acidului dezoxiribonucleic din nucleii neuronilor infectați cu virus herpetic (8).

Concluzia care decurge din aceste cercetări este că, cel puțin dintr-un anumit punct de vedere, între mecanismul multiplicării bacteriofagilor și cel al virusului herpetic există o mare asemănare. Cu ajutorul citoreacției Feulgen am putut constata că de la începutul procesului infecțios nuclear, acidul dezoxiribonucleic este crescut, creșterea care urmează evoluția infecției virotice. Pe măsură ce colonia de virus se dezvoltă, ocupînd în ultima fază a procesului întreg nucleul, cantitatea de acid dezoxiribonucleic pe care o detectăm este și ea din ce în ce mai mare. În momentul apariției primelor incluzii herpetice se observă cum în interiorul lor acidul nucleic se condensează, împărțînd în acest sens soarta inframicrobilor, și ci aglomerări în aceste incluzii. Se constată deci o stimulare netă a sintezei acidului dezoxiribonucleic în nucleii celulelor invadate de virusul herpetic.

Este logic să atribuim acest fenomen prezenței virusului care influențează metabolismul celular, ca și în cazul bacteriofagilor, spre o accentuare a elaborării acidului nucleic, acid ce este cu siguranță întrebunțat la sintetizarea noilor elemente inframicrobiene.

Iată deci un exemplu din domeniul virozelor animale, în care prezența intracelulară a unui inframicrob reușește să stimuleze în mod aberant sinteza unui acid nucleic care nu este necesar celulei, dar care servește la sinteza unor noi entități virotice, identice cu cele pătrunse inițial în celulă.

Un alt exemplu îl constituie rezultatele pe care le-am obținut cu ocazia dozărilor de acizi nucleici în singele circulante al bolnavilor de hepatită epidemică scleroasă (9). Am putut pune în evidență la acești bolnavi o creștere vădită a acizilor nucleici în singele lor, creștere proporțională cu gravitatea bolii. Am interpretat atunci această cantitate mare de acizi nucleici ca rezultat al distrugerii masive a celulelor hepatice sub influența infecției virotice și al revărsării consecutive în torrentul circulator a conținutului acestor celule, deci și a acizilor nucleici. Astăzi cred însă că primul pas în desfășurarea acestui fenomen își găsește originea tot într-o stimulare a sintezei acizilor nucleici, chiar în interiorul celulei. În faza ulterioară, de desintegrare celulară, existentă în tipul de hepatită studiat, fenomenul se desăvîrșește prin eliberarea în singe a întregii cantități de acizi nucleici.

Pentru a mă reîntoarce la procesul propriu-zis de multiplicare a virusurilor, în afara constatărilor enunțate mai înainte cu privire la fenomenul de bacteriofagie, după care singur acidul dezoxiribonucleic al fagului este necesar multiplicării acestuia, nici o altă dovadă nu fusese adusă asupra rolului acizilor nucleici în multiplicarea virusurilor. Marea majoritate a oamenilor de știință aveau încă ferma convingere că la baza fenomenului de multiplicare a virusurilor trebuie pusă sciziparitatea, ca urmare firească a acumulării în interiorul corpusculului virotic a substanțelor nutritive pe care acesta le ia din mediul său exterior: celula.

Astfel stăteau lucrurile în 1956, cînd experiențe precise, corect conduse, au dărîmat brusc tot vechiul edificiu laborios construit pe analogii luate din lumea bacteriană.

În 1956 deci, se descoperă în același timp, în două laboratoare diferite, un fenomen ce avea să revoluționeze inframicrobiologia generală, începînd cu problema multiplicării virusurilor. Într-adevăr, două echipe de cercetători, lucrînd independent uni de ceilalți, descoperă concomitent că acidul ribonucleic extras din virusul mozaicului tutunului, virus mic și cu o compoziție chimică simplă, poate îmbolnăvi planta sănătoasă de tutun, tot astfel cum o face virusul întreg (10) (11).

Fiecare unitate virulentă, fiecare corpuscul elementar al virusului mozaicului tutunului conține 5% acid ribonucleic (12), cantitate destul de apreciabilă față de alte virusuri, cum vom vedea îndată. Pe lângă acest compus, virusul conține și o proteină specifică lui, în proporție de 95%, cu care acidul nucleic formează un complex numit ribonucleoproteină.

Acidul ribonucleic poate fi extras din corpul inframicrobului fie cu ajutorul unei soluții saturate de fenol (10), fie cu un detergent, dodecil sulfatul de sodiu (11). Dacă soluția de acid ribonucleic extras din virus este introdusă în frunzele sănătoase, acestea se îmbolnăvesc și prezintă toate semnele caracteristice mozaicului. S-a observat, de asemenea, că frunzele astfel îmbolnăvite conțin un număr imens de corpusculi virotici, identici din toate punctele de vedere cu cei din care acidul ribonucleic fusese extras.

Aceste constatări sugerează ideea că acidul nucleic pătruns în celulă sensibilă, sau se multiplică el însuși, sau obligă celula să sintetizeze virusul întreg. Prima interpretare este exclusă din toate punctele de vedere și trebuie de la început înlăturată. Este logic să admitem interpretarea care se impune de la sine, după care moleculele de acid nucleic pătrunse în celulă servesc ca tipar acestei noi sinteze, al cărei rezultat este prepararea unui număr imens de molecule de acid ribonucleic, care au toate caracteristicile celui virotic.

Pe aceste noi molecule apare însă, în cursul evoluției inframicrobului i un alt component natural al său, și anume, proteina specifică. Această proteină nefiind introdusă din afară, o dată cu acidul ribonucleic, sîntem obligați să admitem că și ea este furnizată tot de celula în care s-a elaborat și prima treaptă a sintezei virusului.

Astăzi mulți cercetători sînt convinși că această interpretare corespunde realității. Mă alătur în totul acestei convingeri, deoarece ea explică în modul cel mai științific, în stadiul actual al cunoștințelor dobîndite pe cale experimentală, fenomenul multiplicării virusurilor.

În favoarea acestei explicații stă și faptul că, spre deosebire de microbi, virusurile nu se multiplică, nu cultivă, deci în interiorul celulei vii. În contrast cu microbi, virusurile nu posedă enzime cu care să poată folosi substanțele puse la dispoziția lor de mediile obișnuite, bacteriologice, sterile din toate punctele de vedere. Pe de altă parte, chiar un mediu de cultură compus din toate elementele chimice constitutive ale celulei, dar în absența ei ca unitate morfolologică și fiziologică intactă, nu s-a dovedit prielnic dezvoltării virusurilor. Sîntem deci obligați să conchidem că numai în interiorul celulei vii un virus poate fi multiplicat un număr considerabil de ori.

Se știe de exemplu că în cazul virusului gripal, o celulă sensibilă din membrana corioalantoidă a embrionului de găină poate fi infectată cu un număr de corpusculi elementari ce nu depășește zece unități. În schimb, această celulă pune în libertate după 6 ore de la inoculare, aproximativ 1 000 de corpusculi virotici gripali, dotați cu toate caracteristicile cunoscute. S-a putut de asemenea constata că în cazul virusului mozaicului tutunului, o singură particulă virotică poate induce generarea în 28 de ore a unui număr de 2×10^{12} particule identice. Celula contribuie la această sinteză masivă a virusului, pornită de la câteva molecule de acid ribonucleic.

Este deci nevoie de o celulă intactă din toate punctele de vedere, în care virusul sau numai acidul său nucleic o dată pătruns, să poată influența — prin prezența sa — întreaga evoluție fiziologică celulară. Metabolismul celulei din fiziologie devine patologic, fapt exteriorizat prin simptomele clinice ale bolii, iar celula, din acel moment, sintetizează un virus identic cu cel care a dat acidul nucleic.

Încătușă de rezultatul obținut asupra infectivității acidului ribonucleic izolat din virusul mozaicului tutunului, alți cercetători au căutat să pună în evidență proprietăți similare ale acidului nucleic extras din alte virusuri, tot atât de simple din punct de vedere chimic.

Până astăzi, în laboratoare situate în diferite puncte ale globului, echipe de cercetători au reușit să extragă acizi ribonucleici cu proprietăți infectante din câteva virusuri mici, cu o structură chimică simplă, adevărate nucleoproteine. Din punct de vedere chimic, aceste virusuri sînt mult asemănătoare virusului mozaicului tutunului. Cîteva printre aceste virusuri: cele poliomielitice (13) (14) (15), ale unor encefalite umane sau animale (13) (16) (17) (18), al febrei aftoase (19) (20), al encefalo-miocarditei murine (21) (22), al virusului petelor inelare al tutunului (23). Lista se lungeste continuu cu noi virusuri care confirmă primele cercetări.

Din toate aceste virusuri mici s-au extras acizii ribonucleici, în special cu metoda tratării suspensiilor virulente cu o soluție saturată de fenol. Acizi astfel extrasi, inoculați la animalele sensibile sau în culturile tisulare adecvate, au determinat infecția caracteristică și au indus producerea virusului identic celui de la care fuseseră extrasi.

De o mare importanță teoretică este reproducerea strict specifică a virusului generat, întotdeauna identic virusului original din care acidul nucleic a fost extras. Această constatare ne obligă la concluzia că acizii nucleici virotici diferă între ei, fiind însă întotdeauna de același tip cînd provin din același virus.

Experimentația dovedește că un acid nucleic induce întotdeauna sinteza aceluiași virus, chiar în cazul unei apropiate înrudiri a virusurilor ce servesc la extracție. Mă refer în special la virusurile ce produc mozaicurile tutunului sau la virusurile poliomielitice. Aceeași constatare se degajă și din experiențele realizate de noi cu virusul gripal (24) și Newcastle (25), virusuri aparținînd grupului mikovirusurilor.

Complexitatea structurii spațiale a acidului ribonucleic și numeroasele posibilități de așezare a constituenților moleculei acidului nucleic explică această diversitate de posibilități. Un argument care vine în

sprijinul acestei constatări este faptul dovedit recent că un acid nucleic constituit dintr-un lanț compus din 2500 de nucleotide ar putea da naștere unui număr de 10^{1000} izomeri (26). Cu atît mai mult se poate vorbi despre un număr impresionant de izomeri, deci de o mare diversitate de virusuri, dacă ne reamintim că cercetări recente au dovedit că acidul ribonucleic al virusului mozaicului tutunului este constituit din 6000 de nucleotide (27).

Teoretic și foarte probabil, în mod practic pot deci exista un număr imens de tipuri de molecule de acizi nucleici, diferiți între ei prin proprietăți variate ce decurg din această izomerie. Cîte din aceste tipuri de molecule sînt cuprinse în virusurile cunoscute nouă sau încă neidentificate? La această întrebare numai cercetările experimentale viitoare vor putea da un răspuns.

Iată rezultate revoluționare care au zdruncinat din temelii ipoteza multiplicării virusurilor prin sciziparitate! Totuși, pînă astăzi, nu toți virusologii admit că virusurile sînt reproduse exclusiv datorită acidului nucleic, singurul factor viral capabil să devieze sinteza normală celulară spre generarea corpusculilor elementari.

Cu aceste experiențe se deschid orizonturi noi, care în cursul anilor ce urmează vor elucida o sumă de fenomene a căror explicație cerea pînă în prezent adevărate acrobații mintale, ce conduceau la concluzii mai mult sau mai puțin reale, întotdeauna însă provizorii. Pe aceste adevăruri științifice provizorii se clădesc ipoteze și ele provizorii, pînă cînd un fapt material, reieșit dintr-o experimentație corectă, dar mai ales corect interpretată, aduce o lumină nouă.

Cercetările schițate mai înainte au fost realizate cu ajutorul unor virusuri cu dimensiuni reduse și cu o compoziție chimică simplă. Ele reprezintă grupul de virusuri de care vorbeam la începutul acestei expuneri, ca fiind așezate de unii cercetători pe treapta cea mai de jos a ființelor vii, sau cum susțin alții, ele fac tranziția dintre ființele vii și moleculele chimice moarte.

În domeniul virusurilor înțelăm însă și exemplare ale căror dimensiuni sînt mult mai mari, iar structura chimică mult mai complexă. Dintre acestea, face parte și virusul gripal. Analiza chimică a arătat că și el conține acid ribonucleic, în proporție însă mai redusă, și anume în jurul a 0,8% (28) (29) (spre deosebire de 5% cit are virusul mozaicului tutunului (12), sau de peste 30% cel poliomielitice (30)). S-a arătat de asemenea că virusul gripal mai conține proteine (29) (31), lipide (29) (32) (33), glucide (29) (33) (34), apă (35) și o hemaglutinină cu caracter enzimatic (29) (36), care îi dă unele proprietăți speciale.

În 1957, am început o serie de cercetări care tîneau să dovedească posibilitatea ca și acidul ribonucleic extras din virusul gripal, deși în cantitate mult mai redusă, să poată reproduce în celulă acest virus în forma lui completă și să poată determina boala. La 30 iulie 1958, am prezentat într-o ședință a Academiei R.P.R. primele rezultate pozitive obținute în aceste cercetări (37). Într-adevăr, reușisem să dovedim că și virusul gripal, virus mare, complex din punct de vedere chimic, poate fi reprodus din acidul său ribonucleic.

Am putut demonstra astfel că nu numai virusurile mici, ca mozaicul tutunului și celelalte enumerate mai sus, pot fi reproduse exclusiv prin acidul lor ribonucleic, dar același caracter îl au și virusurile mari, ca virusul gripal.

Este oare un caracter pe care îl posedă toate virusurile? Eu personal sunt convins de aceasta. Convingerea mea se sprijină pe faptul că, pe lângă virusurile aparținând categoriei aparte ca mozaicul tutunului, poliomielița, febra aftoasă etc., ca și virusul gripal, reprezentant al altei categorii, experiențe inedite și care sînt în curs ne-au arătat că și alte virusuri, și anume cel al bolii Newcastle și cel al oreionului, pot fi reproduse prin acidul lor nucleic. Deci cîmpul de activitate în acest domeniu își lărgeste orizontul pe zi ce trece.

Care este pragul la care se oprește această capacitate inductivă a acizilor nucleici? Este foarte probabil ca infectivitatea acestora să înceteze o dată cu apariția primelor semne ale unui metabolism cit de simplu ar fi el, adică pe primele trepte ale microorganismelor, care prin propriile lor mijloace pot folosi substanțele puse la dispoziția lor de mediile obișnuite bacteriologice, sterile. Această ipoteză se sprijină pe faptul că virusurile nu pot induce sinteza lor decît în interiorul unei celule, după cum de altfel este și logia de presupus, deoarece s-a demonstrat experimental că numai celula poate sintetiza un virus. Mecanismul de multiplicare a microbilor este însă cu totul diferit. Ei nu au nevoie de celulă pentru a se divide și a-și conduce propriul lor metabolism. Enzimele pe care le posedă pot transforma substanțele luate din mediul înconjurător pentru a le utiliza în procesul multiplicării și în general pentru întreaga fiziologie a corpului bacterian. Bacteria este mult mai specializată decît virusul; ea posedă un echipament enzimatic complex; de aceea, capacitatea inductivă îi lipsește, nefiindu-i necesară pentru multiplicare. Experiențe viitoare vor dovedi dacă acest punct de vedere corespunde sau nu realității.

Iată în cîteva cuvinte unele rezultate obținute de noi în Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R.

Virusul gripal, cultivat în cavitatea alantoidiană a oului embrionat de găină, este purificat și concentrat prin adsorbție-eluție pe hematii de găină. Această suspensie este tratată cu o soluție concentrată de fenol, pentru a extrage acidul ribonucleic.

În tehnica pe care o utilizăm (37) am introdus o delipidare prealabilă cu eter, deoarece este știut că virusul gripal posedă o cantitate apreciabilă de lipide (29) (32) (33). Delipidarea cu eter are rolul de a sparge membrana lipoproteică a virusului și de a extrage lipidele, lăsînd fucloproteina liberă (29), deci mai ușor atacabilă de soluția fenolică. Aceasta din urmă este astfel preparată încît conține o proporție de peste 70% fenol în apă. Tratarea suspensiei virotice cu fenol se face agitănd puternic cele două lichide amestecate în părți egale, în trei reprize succesive, de cîte opt, două și două minute. Fenolul este îndepărtat prin agitare cu eter, iar acesta prin barbotare. Este foarte important ca toate operațiile să fie făcute la temperatură joasă și într-un interval de timp relativ scurt, ambele condiții avînd ca scop preservarea moleculelor de acid nucleic de a fi denaturate, în special de efectul dăunător al încălzirii.

Trebuie subliniat faptul că în tot cursul extracției, a cărei durată este de aproximativ 75 de minute, suspensia virotică mai întîi, apoi acidul ribonucleic, sînt în permanent contact fie cu soluția fenolică, fie cu eterul. Acest detaliu experimental trebuie reținut, deoarece el va servi la alcătuirea uneia din interpretările deductive ce va fi expusă mai jos.

Soluțiile astfel preparate au dovedit la analizele chimice prezența acidului ribonucleic în cantități ce variau în funcție de titrul inițial al suspensiei virotice (38). De asemenea, analizele spectroscopice în lumină ultravioletă a produsului purificat au arătat constant prezența caracteristică a curbei acizilor ribonucleici (39).

Analizele cromatografice pe hîrtie de filtru au arătat absența proteinelor nedezintegrate (40). Ne-a preocupat în primul rînd depistarea acestor proteine nedezintegrate prin tratamentele chimice suferite în cursul extracțiilor. Aceasta pentru a înlătura ipoteza posibilitate a recombinației între proteine și acidul ribonucleic, care ar putea conduce astfel la obținerea unei nucleoproteine cu proprietăți infectante.

Soluțiile de acid ribonucleic, preparate în modul indicat mai înainte, inoculate în cavitatea alantoidiană a oului embrionat, determină apariția unei culturi abundente de virus gripal, confirmată prin titrurile hemaglutinante crescute de la primul pasaj, titruri care se măresc în pasaje ulterioare (37).

Pentru a înlătura posibilitatea persistenței unor elemente virotice nedezintegrate de tratamentul chimic brutal impus suspensiei, am supus extractele noastre unor probe de control, considerate ca indispensabile. Astfel, soluțiile de acid nucleic incubate la 37° timp de 3 ore, sau conservate la temperatura laboratorului timp de 24 de ore, sau în sfîrșit puse în prezența unei cantități reduse de ribonuclează, își pierd complet infectivitatea. În aceleași condiții, suspensii de virus gripal convenabil diluate își păstrează intacte proprietățile infectante (41).

Virusul non, sintetizat de celulele sensibile ale membranei alantoidiene, păstrează caracterele antigenice ale tulpinii care a servit la extragerea acidului ribonucleic. Am observat însă o excepție atunci cînd am întrebuințat o tulpină de virus gripal cu proprietăți antigenice particulare. Este cazul unui virus de tip antigenic A posedînd o fracțiune secundară A₂, al cărui acid nucleic a indus sinteza unei tulpini de tip A pur (37).

Virusul non generat în urma inoculării acidului ribonucleic în cavitatea alantoidiană a fost studiat cu ajutorul microscopului electronic în laboratorul nostru. Am observat cu această ocazie că nolle elemente virotice nu diferă de cele care au servit la extracție, decît în unele amănunte de importanță minoră (42).

În aprilie 1959, deci cu aproape un an după ce rezultatele noastre fuseseră comunicate, o lucrare realizată de Maassab tot cu virusul gripal, independent de cercetările efectuate de noi, aduce concluzii similare în privința rolului infectant al acidului ribonucleic extras din acest virus (43).

Pentru a rezuma cu alte cuvinte, lucrările noastre aduc dovada experimentală a ipotezei după care multiplicarea virusurilor mari, chimic complexe, este realizată tot prin sintetizarea de către celulă, sub influența

acidului ribonucleic, a corpuselelor virotice, la fel ca și în cazul virusurilor mici.

Pentru noi, aceste rezultate aduceau dovada împiedecului rolului acidului ribonucleic în infectivitatea și multiplicarea virusurilor în general și a virusului gripal în special. Acidul ribonucleic reprezintă factorul care determină infectivitatea particulei virotice, căci după dezintegrarea chimică a acesteia, poate el singur, fără fracțiunile proteice, lipidice sau glucidice, să determine infecția experimentală.

Rezultatele noastre sprijină ipoteza sintezei virusului *in toto* de către celule, plecând de la moleculele de acid ribonucleic inoculate, care servesc drept model. În plus, este de presupus că celulele, ele însele, furnizează ulterior alte molecule de acid nucleic virotic, căci în urma cantității aduse prin inoculare nu poate justifica numărul imens de corpusele complete puși în libertate în lichidul alantoidian. Este foarte probabil că sub influența acidului nucleic pătruns în celula receptivă, aceasta suferă o modificare a propriului său metabolism, care deviază spre sinteza noului tip de moleculă de acid nucleic. Acest nou acid ribonucleic, endogen, fabricat de celule sub influența acidului ribonucleic exogen introdus în celule, servește ulterior ca schelet, pe care celula depune ceilalți constituenți ai virusului gripal. Acesta va poseda, la ieșirea din celula care l-a generat, proprietățile infectante, hemaglutinante, antigenice și morfologice caracteristice virusului gripal (38).

Într-o lucrare recentă (44) atrăgeam atenția că este foarte probabil ca în anumite condiții, celula să aibă o influență mai mult sau mai puțin importantă asupra compoziției virusului. S-a putut dovedi că un anumit virus cultivat în diferite sisteme tisulare sau chiar în același țesut, dar în condiții diferite, își modifică constituția chimică (45). Condițiile speciale de cultură sunt înfățișate mai ales în încercările de adaptare a unui virus într-un sistem tisular nou pentru el sau în cazurile în care se urmărește, prin variabilitate dirijată, obținerea unui virus modificat.

Schimbând sistemul celular în care am produs în cantitate abundentă un virus, cu un alt sistem mai puțin adecvat unei sinteze tot atât de abundente, sistem față de care virusul nu este adaptat sau nu are o afinitate naturală, nu vom obține din prima cultură un titru ridicat. Sînt necesare multiple treceri pentru ca virusul nostru să cultive dintr-o perioadă de adaptare mai mult sau mai puțin lungă. Noile generații de virus apar însă cu unele schimbări în constituția lor, care obligatoriu diferă prin unele din calitățile sale de cele ale virusului inițial. Aceasta se traduce experimental prin proprietatea variantei noi de virus de a nu mai fi patogen, ci imnogen, pentru celulele în care inițial determina sinteza sa abundentă.

O întrebare se impune în cazul virusurilor modificate prin mecanismul variabilității dirijate: ce anume modificări survin în moleculele de acid ribonucleic virotic pentru a le face atât de puțin active față de celulele în care ele totuși găsesc înainte o rezonanță favorabilă?

Este de presupus că în interiorul noilor celule procesele de sinteză a acidului ribonucleic celular nu sînt capabile ca de la primul contact cu acidul ribonucleic virotic să fie suficient de puternic induse pentru a realiza o sinteză

abundentă a acidului nucleic virotic, care să asigure generarea unui virus identic celui inoculat. Se poate de asemenea presupune că celula are în potențialul său posibilitatea de a sintetiza un număr mai mare de acizi ribonucleici, diferiți între ei din punct de vedere chimic. Acidul nucleic al acestui tip de virus nu-și găsește în celulă, în acest caz, corespondentul pe care celula în mod normal nu-l sintetizează. În acest caz, celulele noului sistem de cultură se limitează numai la prepararea unui acid nucleic asemănător, însă nu total identic celui virotic, care va genera la rîndul lui un virus asemănător celui inițial, totuși diferit prin anumite caractere. Unul din aceste caractere negative este și infectivitatea scăzută față de sistemul celular inițial. Cu alte cuvinte, virusul modificat capătă un potențial de inducție redus față de vechiul sistem celular, în care totuși reușește să producă o sinteză a sa, cantitativ desigur redusă, și calitativ parțial schimbată.

Este cazul să reamintim experiențele de adaptare a virusului amarilor viscerotrop la sistemul nervos central al șoarecilor (46). După numeroase treceri, virusul astfel obținut nu mai determină boala cînd este inoculat intraperitoneal la maimuțe, ci din contra, le imunizează solid față de tulpina viscerotropă. În anumite condiții experimentale, virusul astfel modificat, reinoculat în serie în celulele pentru care și-a pierdut infectivitatea, își poate recăpăta proprietatea pierdută, după un număr de treceri (47). Această constatare trebuie făcută și în cazul virusului rabic de stradă, care prin treceri multiple în sistemul nervos central al iepurei se transformă în virus fix, iar acesta, la rîndul lui, poate fi „restaurat” (48) prin readaptare la sistemul nervos periferic.

Mecanismul intim al sintezei virusurilor în celula sensibilă este încă insuficient precizat. Experiențe viitoare, cu ajutorul izotopilor radioactivi, ne vor permite să facem un pas înainte în elucidarea acestui mecanism.

Concluziile la care obligatoriu trebuie să ne oprim în urma cercetărilor realizate cu virusul gripal și cu cel al bolii Newcastle pot fi rezumate în cele ce urmează. Ele pot fi extinse atît la virusurile mici, nucleoproteice, cit și la cele mari, complexe, lipo-nucleoproteice.

Acidul ribonucleic viral pătruns în celula sensibilă obligă procesele de sinteză celulară să elaboreze un acid nucleic identic cu cel exogen. Metabolismul celular specializat în sinteza unui acid ribonucleic necesar proceselor biologice normale, fiziologice, este deviat astfel spre elaborarea unui acid ribonucleic diferit de cel preexistent, celular, și anume a unui de natură virală. Rezultă că acidul ribonucleic exogen, de origine virală, servește ca tipar acestei noi sinteze, tipar în care noi molecule se formează. Această inducție intracelulară nu poate avea însă loc decît în mează. Aceasta întrucît moleculele de acid ribonucleic astfel fragmentate, sub o anumită limită, intră în ciclul obișnuit al metabolismului celular și în consecință suferă aceeași soartă ca orice alt acid nucleic exogen, de altă natură decît cea virală.

Noile molecule de acid ribonucleic apărute în celula care le-a sintetizat, în număr considerabil mai mare față de numărul redus de molecule inoculate, sînt identice cu cele ale virusului din care provine acidul ribonucleic virotic inoculat. Ele servesc drept schelet viitorului virus, deoarece pe ele se grupează celalți constituenți ai corpusculului elementar. Astfel se vor aduna în jurul noului acid nucleic și vor constitui elementul corpuscular viral, fracțiunile proteice, lipidice, glucidice etc., ale virusurilor mari, complexe, și numai fracțiunea proteică la cele mici, simple.

Se poate admite astăzi că o anumită modalitate de grupare în spațiu a acestor constituenți chimici virotici este întotdeauna aceeași cînd moleculele de acid nucleic provin de la același virus. Această afirmație se bazează pe constatarea experimentală după care acidul ribonucleic extras dintr-un anumit virus induce întotdeauna prepararea virusului omolog. Rezultă deci existența unei specificități stricte, atît în configurația moleculelor de acid nucleic, cît și în așezarea ulterioară a fracțiunii proteice. Această din urmă fracțiune determină antigenitatea virusului, iar modul său de așezare spațială condiționează pe de o parte specificitatea sa, iar pe de alta aspectul morfologic al noului corpuscul elementar.

S-a dovedit experimental, pentru virusul mozaicului tutunului, că specificitatea sa este condiționată exclusiv de tipul moleculelor de acid ribonucleic și sîntem îndreptățiți să credem că și în cazul celorlalte virusuri lucrurile se întîmplă în același mod.

În legătură cu experiențele de hibridare realizate cu virusurile mozaicurilor de tutun, autorii au ajuns la constatări cu totul surprinzătoare și de o mare importanță teoretică și practică. S-a dovedit că în cazul în care se cuplează proteina nativă a unui tip de virus cu acidul ribonucleic al altui tip, descendenții vor avea toate caracterele virusului de la care provine acidul nucleic. Este de la sine înțeles că acidul nucleic al descendenților posedă proprietățile caracteristice ale acidului inoculat, dar s-a observat că și fracțiunea proteică este identică cu aceea a virusului din care acidul ribonucleic provenea (49).

Cunoștințele actuale ne permit să afirmăm că specificitatea fracției proteice este condiționată de așezarea spațială a moleculelor de acid nucleic pe care celula este forțată să depună proteina într-un anumit mod, întotdeauna același pentru același tip de acid nucleic, deci pentru același tip de virus. Pentru a face o comparație plastică, asemănăm această învăluire strict specifică a proteinei pe acidul nucleic, cu haina pe care croitorul este obligat să o confecționeze după corpul fiecărui client.

Astfel sintetizat, virusul generat în întregime de celula sensibilă, sub influența citorva molecule de acid ribonucleic exogen, virus în cantitate mult mai mare decît moleculele de acid ribonucleic inoculate, devine din acest moment complet străin de celula care totuși l-a generat. În consecință și proteina sa este străină de proteinele celulare, devenind astfel un antigen. Acest antigen este specific, deoarece și proteina este specifică, virotică, așa cum am arătat mai înainte, ceea ce face ca anti-corpii generați contra ei să fie și ei specifici.

Pare la prima vedere un paradox ca o celulă să sintetizeze anticorpi contra proteinelor elaborate de ea însăși. Cu toate acestea, un fenomen

asemănător este cunoscut astăzi sub forma autoanticorpilor. Această noțiune însă nu poate fi aplicată virusurilor, deoarece în momentul în care proteina virotică devine antigen ea nu mai are nimic comun cu celula, deși aceasta a sintetizat-o. Faptul se datorește, așa cum am arătat mai sus, configurației spațiale a acidului ribonucleic, care a obligat celalți constituenți să se grupeze într-un anumit mod, similar celui al proteinei specifice virotice, însă deosebit de cel al proteinelor normale celulare. Dacă îmi este permisă încă o comparație, aș face-o cu un zidar care nu mai recunoaște casa pe care a construit-o, care între timp a fost dărîmată și reconstruită în alt stil, întrebîndu-se totuși aceleași cărămizi.

Virusurile cultivate de obicei în sisteme celulare față de care, după terminologia curentă, sînt adaptate sau au un anumit grad de afinitate. Aici, prin inducția produsă de acidul nucleic, celula sintetizează un acid nucleic identic. Este evident că celulele sensibile au în potențialul lor metabolic și posibilitatea de a sintetiza un acid ribonucleic de tip virotic, a cărui structură este probabil foarte apropiată de aceea a acidului ribonucleic celular. De aceea, acidul ribonucleic virotic, de îndată ce pătrunde în aceste celule, reușește să provoace imediată dereglare a sintezei celulare, care răspunde prompt la influența exogenă. Făcînd o analogie grosolană cu fenomenul de rezonanță descoperit de Helmholtz în domeniul acusticii, putem spune că o anumită celulă poate intra în rezonanță la un impuls provocat de un anumit acid nucleic. Fenomenul invers se cunoaște prin imposibilitatea unor virusuri de a induce sinteza lor în unele celule, care pentru acest motiv au fost considerate insensibile. Este cazul în care un virus nu cultivă în anumite sisteme celulare. Niciodată, de exemplu, virusul mozaicului tutunului nu se multiplică în celulele corioalantoidiene ale oului de găină, după cum virusul gripal nu poate găsi rezonanță adecvată în celulele frunzei de tutun. Există deci o limită în răspunsul celulelor, în afara căreia nu se poate obține generarea unui virus, răspuns condiționat probabil de tipul moleculelor de acid ribonucleic sintetizat în mod obișnuit de aceste celule.

Trebuie să admitem ipoteza explicativă după care o celulă nu poate sintetiza un virus oarecare, decît în cazul în care în această celulă mecanismul de sinteză a acizilor ribonucleici are capacitatea de a produce un tip de molecule prea puțin diferit de cel pe care virusul îl aduce. În acest caz, tiparul oferit de acidul nucleic virotic poate fi ușor imitat. În cazul însă în care celula prepară acizi nucleici care diferă de cei virotici, asistăm la o adaptare mai mult sau mai puțin laborioasă și îndelungată, pînă cînd la o adaptare mai mult sau mai puțin laborioasă și îndelungată, pînă cînd virusul nou generat capătă un acid nucleic oarecum diferit de cel original. Trebuie să remarcăm prin aceste celule parțial rezistente, sau mai bine-zis parțial sensibile, imprimă virusului caracterul noi, iar acesta la rîndul său obligă celula la reactivități noi. Din această influență reciprocă se obține crearea unei tulpini noi de virus. Prin adaptare la un non mediu celular, am obținut prin variabilitate dirijată, în cazul vorbii de noi, sau prin variabilitate naturală, în cazul unor anumite tulpini, un nou virus, cu noi proprietăți ale acidului său nucleic și implicit și ale proteinei sale. În ultimă instanță, adaptabilitatea unui virus se reduce la capacitatea inductivă a acidului său nucleic de a reuși să determine sinteza intrace-

lulară a unui acid nucleic asemănător, respectând caracterele de tip ale virusului original.

Rezultatele cercetărilor relatate în cursul acestei expuneri, deschid drumuri noi cercetărilor din domeniul virusologiei, drumuri nebanuite până mai ieri și care duc la rădăcinile interpretării cu totul noi ale proprietăților virusurilor. Am discutat mai înainte unele din aceste proprietăți; să analizăm acum alte aspecte în lumina faptelor experimentale amintite.

A reieșit în mod evident rolul jucat exclusiv de acidul ribonucleic în infectivitatea unor virusuri. În absența elementului virotic ca entitate morfologică sau a oricărei alte substanțe provenite din virus, acidul ribonucleic este capabil să declanșeze apariția bolii caracteristice germenui din care a fost extras. Tot din aceste experiențe se constată că acidul ribonucleic, pătruns într-un țesut, determină celulele sensibile să sintetizeze un număr de corpusculi virotici identici cu cei din care acidul a fost extras. Deci, procesul de multiplicare este asigurat tot de acidul nucleic, printr-un mecanism cu totul diferit de cel presupus până în prezent și care invoca diviziunea corpusculilor virotici prin sciziparitate.

O noțiune de inframicrobiologie generală care trebuie revizuită, deoarece nu mai corespunde realității actuale, este modul de a interpreta apărarea celulară. Astfel, se afirmă că un virus care pătrunde într-o celulă determină din partea acesteia apariția unui reflex de apărare ce se instalează din primul moment. Din cele expuse mai sus reiese în mod evident că departe de a declanșa acest proces de apărare, un virus sau numai acidul său nucleic, o dată pătruns în celulă, determină, cel puțin în primele faze ale fenomenului, sinteza unui virus identic cu el însuși. Apariția anticorpilor specifici se face mult mai târziu, atunci când probabilitatea de proteină virotică, diferită de proteinele celulare, s-a acumulat în cantitate suficientă pentru a declanșa reflexul imunogen. Este însă posibilă și o altă alternativă, în care sinteza virusului este atât de abundentă încât celula este literalmente înăbușită de prezența masei virale, iar metabolismul celular este atât de pervertit sau de inhibat încât nu mai poate răspunde prin anticorpi la prezența antigenului străin.

S-a constatat că această reactivitate paradoxală a celulei, și care este contrară intereselor ei, are anume de a sintetiza un virus similar celui ce o invadează, se întâlnește în întreaga scară a inframicrobilor, începând de la bacteriofagi, trecând prin virusurile plantelor, pentru a fi regăsită și la virusurile animale.

Privită prin prisma cunoștințelor actuale, afinitatea unui virus este în ultimă instanță capacitatea acidului său ribonucleic de a induce sau nu, într-o anumită celulă, propria sa sinteză. Este foarte probabil că virusurile pătrund în mai multe sisteme celulare în același timp, însă ele nu pot fi multiplicat decât în celulele care au în potențialul lor metabolic posibilitatea de a sintetiza un acid nucleic, virotic, a cărui structură este, în acest caz, foarte apropiată de cea a acidului nucleic celular.

Am văzut mai înainte că specificitatea ca și antigenitatea unui virus par a fi condiționate exclusiv de configurația moleculelor de acid nucleic. Astfel, întodeauna, și fără nici o excepție, acidul ribonucleic al

virusului gripal a determinat generarea unui virus gripal, cel al poliomielitei un virus poliomielite etc. Din aceste considerații la naștere o întrebare pentru geneticieni. Se poate vorbi de ereditate la virusuri care nu se divid nici măcar prin sciziparitate, dar ai căror descendenți au caractere identice cu ale ascendenților și care nu conțin decât un acid nucleic, anume cel ribonucleic? Iată o întrebare la al cărui răspuns, geneticienii alături de virusologi vor trebui să aibă ultimul cuvânt.

Recent, am dat o interpretare nouă stării de imunitate și imunizării în viroze, în lumina actualelor date asupra rolului patogenie al acizilor nucleici virotici (44). Nu voi mai reveni asupra constatărilor făcute cu această ocazie. Este totuși de remarcat că explicația stării de imunitate, formulată de Levaditi și Nicolau (50) (51) acum aproape 40 de ani, își găsește astăzi argumente solide în rezultatele experimentale recent dobândite. Concluzia la care se ajunge este că, în ultimă analiză, imunitatea activă antivirotică este condiționată de starea acidului nucleic virotic și de gradul său de activitate.

În lumina rezultatelor expuse mai sus, o nouă orientare a investigațiilor în cercetarea metodelor terapeutice în viroze se va impune în curând. Agenții chimioterapici ce se vor experimenta în viitor vor trebui să acționeze asupra acidului nucleic virotic, dezlăsat de carapacea proteică protectoare. De aceea este mai logic să se caute substanțele care vor putea, în interiorul celulei, să surprindă moleculele libere de acid nucleic, cu care combinându-se să dea naștere la compuși inactivi. O altă posibilitate, care pare mai adecvată, este aceea de a reuși să se interzică lanțul de reacții chimice de sinteză a noului acid nucleic, virotic, în însăși celula gazdă. Aceasta s-ar putea realiza fie intervenin asupra acestor reacții oprindu-le la un moment dat, într-un anumit stadiu, fie introducând în sinteza acidului nucleic un compus diferit de cel natural. În ultimul caz se va obține un virus diferit de virusul original și al cărui acid nucleic nu va mai fi infectant pentru tipul de celulă care l-a generat. Încercări recente cu ajutorul acestor compuși chimici străini, denumiți „analogi de sinteză”, introdusi artificial în procesul de sinteză intracelulară a virusului gripal, par a da rezultate încurajatoare (52) (53) (54) (55) (56) (57); rezultate asemănătoare au fost obținute și cu virusul molișcilor tutunului (58) (59). Cred că aceasta este calea logică de urmat în chimioterapia virozelor, cale care va da probabil cele mai fructuoase rezultate.

Am încercat să schițez în câteva pagini realizările moderne în domeniul inframicrobiologiei și unele interpretări pe care nolle descoperiri le impun. Ele dau de gândit inframicrobiologului asupra unor probleme care în stadiul actual al cunoștințelor noastre vor trebui să fie revizuite în lumina enormelor progrese realizate în ultimul timp. Nu știu dacă am reușit în aceste pagini să redau măcar un scurt rezumat al preocupărilor actuale, în care chimia și fizica contribuie din nou la elucierea unor aspecte fundamentale, de ordin teoretic, din domeniul virusurilor.

Poate nu este prea îndepărtată ziua în care se va ajunge la convingerea că tumorile canceroase sînt determinate de prezența unui anumit tip de acid nucleic, existent în celulă sub o formă nedescoperită încă.

Cred că este pe deplin justificată o apropiere între acest punct de vedere

și explicația atribuită bacteriilor lizogene, în care profagul — acidul dezoxiribonucleic așa spune mai curând — persistă în nucleul bacteriei, urmînd fiecare diviziune a acestuia fără a provoca liza (60). Este posibil ca o asemenea explicație să fie aplicabilă și virusurilor care vegetează în celulă sub formă „biofita” (61). În ambele cazuri, o cauză exterioară, adjuvantă, cunoscută sau necunoscută, acționînd din afara celulei, poate determina apariția lizei bacteriene sau a unei viroze. Același mecanism poate, în anumite condiții, să potențeze capacitatea inductivă a acidului nucleic de care era vorba mai înainte și astfel să declanșeze anarhia celulară ce conduce la apariția tumorii.

Înainte de a încheia, să-mi fie îngăduit să reamintesc o întrebare care a apărut în mintea unor cercetători o dată cu primele începuturi ale inframicrobiologiei și care a generat de atunci numeroase și îndelungate controverse. Este vorba de natura virusurilor.

O primă criză prin care a trecut această problemă a avut loc în 1935, o dată cu cristalizarea primului virus; a doua în 1937, cînd s-a agitat ideea endogenezei virusurilor, a generației spontane a acestor germeni; a treia criză există în ultimul timp.

În această privință, din cercetările expuse pînă acum reiese o constatare care trebuie menționată în mod special, și anume, că față de tratamentele brutale impuse de extracția cu fenol în condițiile de durată și concentrație necesare eliberării acidului ribonucleic, nici o celulă nu-și poate menține vitalitatea. Pînă în prezent, nici un microorganism unicelular sau pluricelular, cit de rudimentar organizat sau cit de evoluat, nu poate rezista acestui tratament, al cărui prim și imediat efect este desintegrarea, denaturarea și precipitarea substanțelor proteice. În contrast cu aceste constatări făcute în domeniul celulelor vii, bacteriene sau altele, acidul ribonucleic nu este inactivat de contactul prelungit cu soluția fenolică. Cercetări recente dovedesc chiar contrariul. S-a constatat astfel că un număr mai mare de tratări cu fenol, combinate cu precipitări succesive ale acidului ribonucleic au alcool, conferă o stabilitate mai mare proprietății infectante. Se presupune că acest fapt s-ar datora înlăturării din soluție a substanțelor cu rol inhibant față de acidul nucleic (62). Deci acidul ribonucleic, el însuși, nu este afectat de aceste tratamente chimice brutale, ci dimpotrivă își păstrează intactă proprietatea sa infectantă.

Spargera completă a corpusculului virotic pentru a extrage acidul ribonucleic, care reprezintă o fracțiune a virusului, dotată cu întreaga activitate infectantă și inductivă, demonstrează că integritatea morfoloică și chimică a virusului nu este necesară în manifestarea acestor proprietăți. Mai mult decît atît, astăzi se fac primii pași care dovedesc că la rîndul ei nici molecula de acid ribonucleic nu are nevoie de integritatea sa structurală pentru a fi infectantă. Este suficient ca o parte din această moleculă să persiste în structuralitatea sa pentru ca infectivitatea să poată fi demonstrată (63).

Aceste constatări pline de consecințe teoretice și practice vor necesita în curînd, printre altele, și revizuirea noțiunii de viață în sensul înțeles pînă acum.

Întrebarea revine astăzi mai acut: virusurile sînt vii sau moarte? Iată o întrebare al cărei răspuns nu mai poate întîrzia.

*Institutul de inframicrobiologie
al Academiei R.P.R.*

НОВЫЕ ДАННЫЕ И ТОЛКОВАНИЯ В ВОПРОСЕ РАЗМНОЖЕНИЯ ВИРУСОВ

РЕЗЮМЕ

Автор подразделяет свою работу на 3 главы: первая глава посвящается современным сведениям о роли нуклеиновых кислот и, в особенности, рибонуклеиновой кислоты в механизме размножения мелких вирусов с простой химической структурой, представляющих собой настоящие нуклеопротеины. Вторая глава представляет собой резюме работ, проведенных автором совместно с сотрудниками относительно инфекционной способности рибонуклеиновой кислоты, экстрагированной из вирусов гриппа и Ньюкастля. Третья глава посвящается интерпретации некоторых вирусологических закономерностей, рассматривающихся в свете последних открытий о роли нуклеиновых кислот и жизнедеятельности вирусного corpuscula.

Последние исследования подтвердили значение вирусных нуклеиновых кислот в процессе размножения и в инфекционной способности вирусов. Что касается бактериофагов, автору удалось подтвердить, что дезоксирибонуклеиновая кислота, проникшая внутрь бактерий, вызывает клеточные обменные процессы, ведущие к синтезу нуклеиновой кислоты, идентичной кислоте бактериофагового происхождения. Эта новая кислота служит своеобразным скелетом для синтеза новых бактериофагов, так как она группирует белковые компоненты, образующие новые вирусные элементарные тела.

Опыты, поставленные с рибонуклеиновой кислотой, экстрагированной из вируса мозаики табака, закономерно подтвердили, что указанный вирусный компонент является единственным элементом, который в состоянии вызвать внутриклеточный синтез вируса, подобного вирусному агенту, давшему начало нуклеиновой кислоте. Принимая во внимание тот факт, что наличие вирусных белков в экстрактах, содержащих рибонуклеиновую кислоту, является спорным, как и роль, приходящуюся на долю последней, логично предположить, что та же чувствительная клетка дает материал для специфического вирусного белка, с которым соединяется рибонуклеиновая кислота, придавая известную характеристику новообразованному вирусу.

Полученные результаты заставили автора произвести исследование, посвященное выделению некоторых рибонуклеиновых кислот с инфекционными признаками из различных мелких вирусов, представляющих собой с химической точки зрения своего рода нуклеопротеины.

Предпринятые автором работы подтвердили тот факт, что не только мелкие вирусы — нуклеопротеины — могут быть воспроизведены исключительно посредством их рибонуклеиновой кислоты, но что те же принципы обнаруживаются и у крупных вирусов, как, например, у вируса гриппа или вируса Ньюкаста. Приводя обзор общих результатов, полученных в течение этих исследований, автор утверждает, что размножение крупных вирусов, представляющих собой с химической точки зрения настоящие ко-плексы, является результатом того же клеточного синтеза элементарных вирусных телец под влиянием нуклеиновой кислоты. Под воздействием нуклеиновой кислоты, проникающей в чувствительную клетку, обмен веществ последней претерпевает известное отклонение, приводящее к синтезу молекулы нового типа нуклеиновой кислоты, так называемого вирусного типа. Вокруг этих молекул та же чувствительная клетка группирует остальные компоненты (белки, жиры, углеводы и т.д.), которые явятся будущим вирусом, развивающимся исключительно за счет клетки. По мнению автора, весьма вероятно, что верхняя граница, которой еще присуще это свойство нуклеиновой кислоты производить внутриклеточный синтез, находится в области бактерий, так как механизм размножения последних отличается от размножения вирусов, вследствие того, что бактерии обладают необходимыми элементами, дающими им возможность использовать стерильные синтетические среды.

Исходя из полученных результатов, автор анализирует в свете новых данных некоторые вирусологические понятия, интерпретация которых уже не соответствует последним экспериментальным данным. Так, например, специфичность вируса, по-видимому, обуславливается пространственным расположением молекул нуклеиновой кислоты, на которой белок вынужден осаждаться всегда в определенном порядке, идентичном для определенного типа нуклеиновой кислоты, и, следовательно, для того же вирусного типа. В данном случае вирусный белок, несмотря на свое клеточное происхождение, становится чужим для породившей его клетки и, таким образом, рассматривается как своего рода антиген, по отношению к которому клетка образует специфические антитела, так как вышеуказанный белок носит специфически вирусный характер.

В конечном итоге, средство вируса заключается в способности нуклеиновой кислоты этого вируса располагать или не располагать свойством индуцирования своего синтеза в какую-либо клеточную систему. Последнее зависит в значительной степени от клетки, с проникающей нуклеиновой кислотой, расположенной в своем нормальном и патологическом обмене веществ способностью синтезировать нуклеиновую кислоту, в известной степени идентичную вирусной нуклеиновой кислоте. Состояние иммунитета и активной противовирусной иммунизации обусловлено состоянием нуклеиновой кислоты вакциналь-

ного вируса и степенью ее активности. Действительно, можно утверждать, что в случае, когда нуклеиновая кислота полностью инактивирована внутри вакцины, последняя теряет свою эффективность.

В свете новых данных о способе синтеза вирусов, автор придерживается мнения, что эффективное лечение при вирусных заболеваниях должно затрагивать в первую очередь внутриклеточный синтетический цикл нуклеиновой кислоты с целью торможения синтеза активного вируса или, другими словами, с целью получения вируса с недостаточной инфекционной способностью.

Автор обсуждает возможность нахождения в некоторых клетках своеобразной нуклеиновой кислоты являющейся соединением, которое в известных условиях могло бы привести к клеточной анархии с последующим появлением раковых опухолей.

Работа заканчивается вопросом о происхождении вирусов, а именно, следует ли рассматривать последние как микроорганизмы с специфической жизнедеятельностью.

DONNÉES ET INTERPRÉTATIONS NOUVELLES, SUR LA MULTIPLICATION DES VIRUS

RÉSUMÉ

L'auteur divise son étude en trois parties. La première est consacrée aux connaissances actuelles sur le rôle des acides nucléiques et, tout particulièrement, de l'acide ribonucléique, dans le mécanisme de la multiplication des petits virus, à structure chimique simple, véritables nucléoprotéines. La seconde partie représente un résumé des travaux de l'auteur et de ses collaborateurs, sur l'infektivité de l'acide ribonucléique extrait des virus grippaux et Newcastle. La troisième partie, enfin, est consacrée à l'interprétation de certaines notions d'inframicrobiologie à la lumière des dernières découvertes sur le rôle des acides nucléiques dans la particule virale.

Les recherches récentes ont démontré l'importance des acides nucléiques d'origine virale dans le processus de multiplication et d'infektivité des virus. On a pu démontrer — pour les bactériophages — que, une fois à l'intérieur de la bactérie, l'acide désoxyribonucléique détermine les processus métaboliques cellulaires à synthétiser un acide nucléique identique à celui d'origine phagique. Ce nouvel acide représente le squelette de la synthèse des nouveaux bactériophages, car les nouveaux composants protéiques, qui constituent l'élément viral nouvellement formé, se groupent sur ce squelette.

Les expériences effectuées avec l'acide ribonucléique extrait à partir de la mosaïque du tabac ont constamment prouvé que ce constituant du virus est capable de provoquer, à lui seul, la synthèse intracellulaire

Полученные результаты заставили автора произвести исследования, посвященные выделению некоторых рибонуклеиновых кислот с инфекционными признаками из различных мелких вирусов, представляющих собой с химической точки зрения своего рода нуклеопротеины.

Предпринятые автором работы подтвердили тот факт, что не только мелкие вирусы — нуклеопротеины — могут быть воспроизведены исключительно посредством их рибонуклеиновой кислоты, но что те же признаки обнаруживаются и у крупных вирусов, как, например, у вируса гриппа или вируса Ньюкасла. Приводи обзор общих результатов, полученных в течение этих исследований, автор утверждает, что размножение крупных вирусов, представляющих собой с химической точки зрения настоящие комплексы, является результатом того же клеточного синтеза элементарных вирусных тел под влиянием нуклеиновой кислоты. Под воздействием нуклеиновой кислоты, проникающей в чувствительную клетку, обмен веществ последней претерпевает известное отклонение, приводящее к синтезу молекулы нового типа нуклеиновой кислоты, так называемого вирусного типа. Вокруг этих молекул та же чувствительная клетка группирует остальные компоненты (белки, жиры, углеводы и т.д.), которые явятся будущим вирусом, развивающимся исключительно за счет клетки. По мнению автора, весьма вероятно, что верхний граница, которой еще присуще это свойство нуклеиновой кислоты производить внутриклеточный синтез, находится в области бактерий, так как механизм размножения последних отличается от размножения вирусов, вследствие того, что бактерии обладают необходимыми энзимами, дающими им возможность использовать стерильные синтетические среды.

Исходя из полученных результатов, автор анализирует в свете новых данных некоторые вирусологические понятия, интерпретации которых уже не соответствует последним экспериментальным данным.

Так, например, специфичность вируса, по-видимому, обуславливается пространственным расположением молекул нуклеиновой кислоты, на которой белок вынужден осаждаться всегда в определенном порядке, идентичном для определенного типа нуклеиновой кислоты, и, следовательно, для того же вирусного типа. В данном случае вирусный белок, несмотря на свое клеточное происхождение, становится чужим для породившей его клетки и, таким образом, рассматривается как своего рода антиген, по отношению к которому клетка образует специфические антитела, так как вышеуказанный белок носит специфически вирусный характер.

В конечном итоге, сродство вируса заключается в способности нуклеиновой кислоты этого вируса располагать или не располагать свойством индуцирования своего синтеза в какую либо клеточную систему. Последнее зависит в значительной степени от клетки, с проникнувшей нуклеиновой кислотой, располагать в своем нормальном и патологическом обмене веществ способностью синтезировать нуклеиновую кислоту, в известной степени идентичную вирусной нуклеиновой кислоте. Состояние иммунитета и активной противовирусной иммунизации обусловлено состоянием нуклеиновой кислоты вакциналь-

ного вируса и степенью ее активности. Действительно, можно утверждать, что в случае, когда нуклеиновая кислота полностью инактивирована внутри вакцин, последняя теряет свою эффективность.

В свете новых данных о способе синтеза вирусов, автор придерживается мнения, что эффективное лечение при вирусных заболеваниях должно затрагивать в первую очередь внутриклеточный синтетический цикл нуклеиновой кислоты с целью торможения течения истинного вируса или, другими словами, с целью получения вируса с недостаточной инфекционной способностью.

Автор обсуждает возможность нахождения в некоторых клетках своеобразной нуклеиновой кислоты являющейся соединением, которое в известных условиях могло бы привести к клеточной анархии с последующим появлением раковых опухолей.

Работа заканчивается вопросом о происхождении вирусов, а именно, следует ли рассматривать последние как микроорганизмы с специфической жизнедеятельностью.

DONNÉES ET INTERPRÉTATIONS NOUVELLES, SUR LA MULTIPLICATION DES VIRUS

RÉSUMÉ

L'auteur divise son étude en trois parties. La première est consacrée aux connaissances actuelles sur le rôle des acides nucléiques et, tout particulièrement, de l'acide ribonucléique, dans le mécanisme de la multiplication des petits virus, à structure chimique simple, véritables nucléoprotéines. La seconde partie représente un résumé des travaux de l'auteur et de ses collaborateurs, sur l'inféctivité de l'acide ribonucléique extrait des virus grippaux et Newcastle. La troisième partie, enfin, est consacrée à l'interprétation de certaines notions d'inframicrobiologie à la lumière des données découvertes sur le rôle des acides nucléiques dans la particule virale.

Les recherches récentes ont démontré l'importance des acides nucléiques d'origine virale dans le processus de multiplication et d'inféctivité des virus. On a pu démontrer — pour les bactériophages — que, une fois à l'intérieur de la bactérie, l'acide désoxyribonucléique détermine les processus métaboliques cellulaires à synthétiser un acide nucléique identique à celui d'origine phagique. Ce nouvel acide représente le squelette de la synthèse des nouveaux bactériophages, car les nouveaux composants protéiques, qui constituent l'élément viral nouvellement formé, se groupent sur ce squelette.

Les expériences effectuées avec l'acide ribonucléique extrait à partir de la mosaïque du tabac ont constamment prouvé que ce constituant du virus est capable de provoquer, à lui seul, la synthèse intracellulaire

d'un virus similaire à celui qui l'a fourni. Étant donné que la présence de la protéine virale est discutable — dans les extraits contenant l'acide ribonucléique — tout comme, d'ailleurs, le rôle qu'elle pourrait jouer, il est logique de penser que c'est encore la cellule sensible qui fournit également la protéine virale spécifique dont l'acide ribonucléique s'enveloppe afin de former le virus connu.

C'est en raison de ces résultats que les recherches ont été dirigées vers l'isolement de certains acides ribonucléiques ayant un caractère infectant, isolement effectué à partir de petits virus, nucléoprotéines au point de vue chimique.

Les recherches entreprises par l'auteur ont démontré que non seulement les petits virus, nucléoprotéiques, peuvent être reproduits par leur acide ribonucléique mais encore, que les grands virus, grippaux ou Newcastle, possèdent le même caractère. Suit un bref exposé des résultats obtenus au cours de ces recherches, résultats qui ont conduit à la conclusion que la multiplication des grands virus, complexes au point de vue chimique, s'accomplit également par synthèse cellulaire, sous l'influence de l'acide nucléique. Une fois que l'acide nucléique a pénétré dans la cellule sensible, le métabolisme de celle-ci subit une déviation vers la synthèse d'un nouveau type de molécule d'acide nucléique, de type viral. C'est encore la cellule qui groupe sur ces nouvelles molécules les autres constituants (protéines, lipides, hydrates de carbone, etc.) qui engendreront le futur virus entièrement généré par la cellule. De l'avis de l'auteur, il est fort probable que la limite supérieure de cette propriété de l'acide nucléique, de déterminer la synthèse intracellulaire, s'arrête au domaine des bactéries, car le mécanisme de la multiplication de ces dernières diffère de celui de la multiplication des virus, les bactéries étant munies des enzymes nécessaires à leur permettre d'utiliser des milieux synthétiques inertes.

L'auteur prend pour point de départ ces résultats et, à la lumière des nouvelles données, analyse certaines notions d'inframicrobiologie dont l'interprétation ne correspond plus avec les données expérimentales récentes.

Ainsi, la spécificité d'un virus semble conditionnée par la disposition spatiale des molécules d'acide nucléique sur lesquelles la protéine est obligée de se déposer d'une certaine manière, toujours la même pour le même type d'acide nucléique, donc pour le même type de virus. La protéine virale cette fois-ci, bien que générée par la cellule, lui devient étrangère et est, par conséquent, considérée antigène. Envers cette protéine virale, la cellule prépare des anticorps spécifiques.

L'affinité d'un virus est, en fin de compte, la capacité de l'acide nucléique de ce virus de réussir, ou non, à en induire la synthèse, dans un système cellulaire donné. Le fait dépend en bonne mesure de la cellule dans laquelle l'acide nucléique a pénétré; il faut que l'arsenal métabolique normal de cette cellule lui donne aussi la possibilité de synthétiser un acide nucléique similaire, dans une certaine mesure, à celui de nature virale.

L'état d'immunité et l'immunisation active antivirale sont conditionnées par l'état de l'acide nucléique du virus qui se trouve dans le vaccin

et par son degré d'activité. En effet, on peut affirmer que, si l'acide nucléique est totalement inactivé à l'intérieur du vaccin, ce dernier devient inopérant.

Vu les nouvelles données concernant la synthèse des virus, l'auteur est convaincu que, dans les maladies à virus, un traitement efficace doit s'adresser au cycle de synthèse intracellulaire de l'acide nucléique afin d'empêcher la genèse d'un virus complet ou pour obtenir un virus incomplet au point de vue infectivité.

L'auteur émet l'hypothèse de l'existence d'un acide nucléique particulier, présent dans certaines cellules, élément qui, dans certaines conditions, pourrait déclencher l'anarchie cellulaire menant par la suite à l'apparition des tumeurs cancéreuses.

Pour finir cet exposé, l'auteur pose la question de l'origine des virus et se demande si ces derniers doivent être, ou non, regardés comme des microorganismes pourvus de qualités vitales.

BIBLIOGRAFIE

1. A. D. Hershey a. M. Chase, J. gen. Physiol., 1952, t. 36, p. 39.
2. C. Levinthal a. H. Fischer, Biochim. Biophys. Acta, 1952, t. 9, p. 597.
3. T. F. Anderson, Biol. Rev., 1949, t. 15, p. 464.
4. — Amer. Nat., 1952, t. 86, p. 91.
5. S. S. Cohen, Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol., 1947, t. 12, p. 35.
6. — J. Biol. Chem., 1948, t. 174, p. 281.
7. — J. Biol. Chem., 1948, t. 174, p. 295.
8. R. Portocală, V. Velicicov și V. Copelevici, Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1957, t. 8, p. 149.
9. R. Portocală, L. Mesrobianu, N. Căjăl, N. Mitrică și E. Podhor-ski, Studii și cercet. inframicrobiol., microbiol., parazitol., 1953, t. 4, p. 283.
10. A. Gierer a. G. Schramm, Nature, Lond., 1956, t. 177, p. 702.
11. H. Fraenkel-Conrat, J. Amer. chem. Soc., 1956, t. 78, p. 832.
12. C. A. Knight a. B. Woody, Arch. Biochem. Biophys., 1958, t. 78, p. 460.
13. J. S. Colter, H. H. Bird, A. W. Moyer a. R. A. Brown, Virology, 1957, t. 4, p. 522.
14. H. E. Alexander, G. Koch, I. M. Mountain, K. Sprunt a. O. Van Damme, Virology, 1958, t. 5, p. 172.
15. H. E. Alexander, G. Koch, I. M. Mountain a. O. Van Damme, J. exp. Med., 1958, t. 108, p. 49.
16. J. S. Colter, H. H. Bird a. R. A. Brown, Nature, Lond., 1957, t. 179, p. 859.
17. E. Wecker u. W. Schäfer, Z. Naturforsch., 1957, t. 12 b, p. 410.
18. P. Y. Cheng, Nature, Lond., 1958, t. 181, p. 1800.
19. F. Brown, R. F. Sellers a. D. L. Stewart, Nature, Lond., 1958, t. 182, p. 535.
20. F. Brown a. D. L. Stewart, Virology, 1959, t. 7, p. 408.
21. J. Hopper et F. K. Sanders, C. R. Acad. Sci., 1958, t. 246, p. 2067.
22. — Nature, Lond., 1958, t. 182, p. 515.
23. J. M. Kaper a. R. L. Steere, Virology, 1959, t. 7, p. 127.
24. R. Portocală, V. Boeru și I. Samuel, C. R. Acad. Sci., 1959, t. 249, p. 201.
25. — Acta Virologica, 1959, t. 3, p. 172.
26. E. Sora, Biochimie medicală, Ed. medicală, București, 1959, t. I, p. 311.
27. K. K. Reddi, Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 1959, t. 45, p. 233.
28. G. L. Ada a. B. T. Perry, Austr. J. exp. Biol. med. Sci., 1954, t. 32, p. 453.
29. W. Frisch-Niggemeyer a. L. Hoyle, J. Hyg., Lond., 1956, t. 54, p. 201.
30. C. E. Schwerdt a. F. L. Schaffer, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1955, t. 61, p. 740.
31. C. A. Knight, J. exp. Med., 1947, t. 86, p. 125.

32. M. Uhler a. S. Gard, Nature, Lond., 1954, t. 173, p. 1041.
33. L. H. Frommshagen, Virology, 1959, t. 8, p. 170.
34. L. H. Frommshagen a. C. A. Knight, Virology, 1956, t. 2, p. 430.
35. M. A. Lauffer a. J. J. Bendet, Advanc. Virus Res., 1954, t. 2, p. 241.
36. F. M. Burnet, Principles of Animal Virology, Academic Press Inc., New York, 1955, p. 104.
37. R. Portocală, V. Boeru și I. Samuel, Studii și cercet. Inframicrobiol., 1959, t. 10, p. 51.
38. P. Попрокова, В. Боеру и И. Самуел, Бонп. мпыкоз., 1960, т. 5, с. 178.
39. R. Portocală, S. Haragea, V. Boeru și I. Samuel (lucrare inedită).
40. R. Portocală, V. Boeru și I. Samuel, Studii și cercet. Inframicrobiol., 1960, t. 11, p. 41.
41. — C. R. Acad. Sci., 1959, t. 249, p. 848.
42. R. Portocală, S. Dumitrescu, N. Ionescu, I. Samuel și V. Boeru, Comunicările Acad. R.P.R., 1960, t. 10, p. 453.
43. H. F. Maassab, Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 1959, t. 45, p. 877.
44. R. Portocală, Studii și cercet. Inframicrobiol., 1960, t. 11, p. 365.
45. L. Hoyle, Abstr. VIII Intern. Congr. Microbiol. Stockholm, 1958, p. 239.
46. M. Theiler, Ann. trop. Med., 1950, t. 24, p. 248.
47. G. Findlay a. L. Clarke, Trans. roy. Soc. trop. Med., 1935, t. 28, p. 579.
48. S. Nicolau et L. Kopciowska, C. R. Acad. Sci., 1934, t. 198, p. 622.
49. H. Fraenkel-Conrat a. B. Singer, Biochim. Biophys. Acta, 1957, t. 24, p. 540.
50. C. Levaditi et S. Nicolau, C. R. Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 228.
51. — C. R. Soc. Biol., 1922, t. 86, p. 228.
52. Cl. Hannoun, C. R. Acad. Sci., 1952, t. 235, p. 1340.
53. — C. R. Acad. Sci., 1952, t. 235, p. 1445.
54. — C. R. Acad. Sci., 1953, t. 236, p. 864.
55. — Congr. Intern. Microbiol. Roma, 1953, t. 1, p. 431.
56. — C. R. Acad. Sci., 1954, t. 238, p. 1172.
57. J. A. Thomas et Cl. Hannoun, C. R. Acad. Sci., 1957, t. 244, p. 2329.
58. B. Commoner et J. Mercer, Arch. Biochem. Biophys., 1952, t. 35, p. 278.
59. R. E. F. Matthews, J. gen. Microbiol., 1954, t. 10, p. 521.
60. A. Lwoff, Congr. Intern. Microbiol. Roma, 1953, p. 72.
61. S. Nicolau, R. Portocală și A. Moțoc, Rev. st. med., 1941, t. 30, p. 289.
62. P. C. Cheo, B. S. Friesen a. R. L. Sinsheimer, Proc. nat. Acad. Sci., Wash., 1959, t. 45, p. 305.
63. R. C. Williams, Rev. modern Phys., 1959, t. 31, p. 233.

REFERATE GENERALE

AFECȚIUNI CARDIO-VASCULARE PROVOCAȚE
DE INFRAMICROBI

DE

ACADEMICIAN ȘT. S. NICOLAU

Cercetări minuțioase și deosebit de interesante, realizate de prof. Paul Giroud și colaboratorii săi în ultimii ani, au adus dovada că numeroase cazuri de trombarterită obliterantă și de infarct cardiac sînt produse de germeni aparținînd unui întreg grup de inframicrobi: *rickettsii* (*R. prowazeki* = tifos exantematic istoric; *R. mooseri* = tifos murin; *R. burneti* = febra Q, tifos pulmonar; *R. conori* = febra butonoasă), *pararickettsii* (paitacoză-ornitoză) și *neorickettsii* (encefalo-pericardită umană, pneumonii umane, avort epizootic ovin etc.).

În cele ce urmează, vom reproduce observațiile, datele de experiență, interpretările și concluziile acestor importante cercetări, ale căror rezultate sînt menite să preserve sănătatea omului, să redă bunăstarea fizică a numeroși arteritici, să-i pună la adăpost de infarctul cardiac sau de tromboza coronariană, afecțiuni adesea fatale. Pe marginea acestor date științifice, vom face și unele considerații complementare.

Stabilirea etiologiei inframicrobiene completează azi datele epidemiologice, clinice, histopatologice și serologice privitoare la numeroase cazuri de arterite și infarcte cardiace. Terapeutică specifică cu antibiotice își vedește eficacitatea incontestabilă în aceste afecțiuni.

Este cunoscut faptul că germeni rickettsieni, *pararickettsieni* și *neorickettsieni* provoacă de foarte multe ori boli inaparente, infraclinice.

Mulțumită metodelor serologice moderne, se știe astfel că numeroși indivizi au anticorpi antixantematice (în Peru, Montoya găsește la 94% din populația autohtonă, la vîrsta de 40 de ani) fără să fi făcut boala aparentă. Foarte mare este incidența acestor anticorpi la populația din Africa de Nord, unde au dispărut cauzele generatoare de epidemii, dar unde vectorul artropod și rezervorul uman de *rickettsii* persistă (9). Ca și în poliomieliță, spune Giroud, acest fenomen este datorit numărului mare de infecții infraclinice, inaparente, în populația expusă constant solicitării antigenice, oculte, însă imunogene.

Cercetări făcute în alte rickettsioze au dovedit de asemenea prezența de anticorpi la indivizi aparent indemni în existența lor de asemenea infecții, dar expuși contaminării.

În domeniul ornitozel ca și în cel al *neorickettsiozelor*, cercetările din ultimii ani au pus în evidență același fenomen.

Păreră pe care mi-a împărtășit-o Giroud este că așa-zisa „epidemie” de infarcte cardiace din S.U.A. ar fi în bună parte datorită „model” de a se bea lapte nefiert. Or, se știe că

febra Q — aparentă sau mai ales înapărentă — se transmite prin lapte nefiert și prin produse lactate, iar experiențele au dovedit că *R. burnetii*, agentul etiologic al acestei rickettsioze, produce frecvent arterite, ca și *R. prowazeki*.

Cercetările au arătat că la 50% din papagaili din pădurile Australiei se găsește virusul pararickettsian psittacozic, care sălășluiește în organism toată viața, iar păsările sînt aparent sănătoase.

Giroud a găsit în centrul Africii un trib de negri pe cale de dispariție din cauza avorturilor spontane. Cauza avorturilor la femeile în aparență sănătoase ale acestui trib era un germen neorickettsian similar celui al avortului epizootic ovin. Tratamentele specifice cu antibiotice și sulfamide adevărate au redat azi prolificitatea tribului. Același germen neorickettsian abortigen a mai fost izolat de Giroud și colaboratorii din afecțiunile umane, în Franța, la indivizii în contact cu animalele afectate în mod curent de avort epizootic. Germenul poate trăi în organismul omului ani îndelungați, poate toată viața.

Edmond Sergent a arătat că afecțiunile rickettsiene sînt durabile, iar agenții lor patogeni pot supraviețui în țesuturi, la om, ani îndelungați, chiar zeci de ani. Babudieri (1953) și Syrucek (1958), prin înșămînțări în sacul vitellin al oului de găină embrionat, au izolat *R. burnetii* din placenta fetală a unor copii născuți între 6 luni și 3 ani după ce mama lor avusese febra Q.

În toate aceste cazuri, infecția latentă, care poate urma primoinfecției aparente sau mai ales înapărente, coexistă cu o stare imunitară de prezență (Ed. și E. Sergent), legată de prezența germenului în organism.

„Această prezență latentă a virusului dă posibilitatea ca în condiții particulare, în care organismul prezintă rezistență scăzută din cauza foametei, oboselei, surmenajului, germenul adormit să se trezească și să evolueze, fiindcă anticorpii... sînt în titru scăzut, fiindcă scăzută este și rezistența organismului. În cazul unei asemenea infecții latente cu *R. prowazeki*, cazul de tifos exantematic individual poate deveni epidemie” (7).

În domeniul rickettsiozelor, noțiunea de infecție latentă ca origine a unor epidemii a fost studiată minuțios de Giroud (6) (11).

Nu-i mai puțin adevărat însă că acești germeni rickettsieni, pararickettsieni sau neorickettsieni, înzestrați cu afinități angiotrope manifeste, în absența bolii cu simptomatologia acută, pot să se localizeze pe vase și să producă arterite și arteriolite, așa cum se dovedește în cele ce urmează.

Știm că în țara noastră, sîmțina tifosului exantematic există, de n-ar fi dect prin foști bolnavi din epidemiile din 1917 și din 1945, care pot găzdui în organismul lor, zeci și zeci de ani, germenul. Cercetările lui Bălteanu, Constantinescu, ale lui Combișescu și colaboratori au arătat încă de vreme îndelungată prezența la noi în țară a tifosului murin, a tifosului pulmonar (febra Q) și a febrei butonoase; iar în ultimii ani, cercetătorii din Institutul de Infamicrobiologie al Academiei R.P.R. au izolat de la om și de la animale tulpini de germeni psittacozici-onitoidici din grupul pararickettsian (Sărîtău și colaboratori, Bușilă etc.) și virusuri din grupul neorickettsian descris de F. Giroud (Drăghănescu, Surdan și colaboratori).

Avem astfel, în jurul nostru, germenii provocatori de arterite și infarcte. Acești germeni se transmit prin insecte vectoare: artropode, păduchi, purici, căpușe (rickettsiile), prin alimente, lapte și produse lactate (febra Q, febra butonoasă), prin contact direct sau prin aer (febra Q, psittacoză-onitoidă, neorickettsiile). Toți acești infamicrobi pot provoca pe lângă cazurile de boală francă, aparentă, înfinat mai multe cazuri de boală înapărentă, urmată de afecțiuni cardio-vasculare mai mult sau mai puțin grave, mortale chiar.

În planul de stat al cercetărilor științifice medicale din țara noastră, este înscris studiul problemelor viroze, precum și studiul afecțiunilor cardio-vasculare. Dată fiind importanța

deosebită a acestor probleme, incidența mare a cazurilor de arterită și de infarct cardiac, în expunerea de față am sintetizat în mod succint datele fundamentale aduse de cercetările lui Giroud, care dovedind etiologia infamicrobiană a multor arterite și infarcte, indică imperios identificarea etiologică a acestor afecțiuni, precum și luarea de măsuri profilactice și terapeutice specifice.

★

Sînt aproape 100 de ani de cînd O. Larivière (1866) a remarcat procese de vascularită la tineri care au stat un timp în Africa și în Extremul Orient; Winklarter (1878), precum și A. Laveran (1894) au confirmat această constatare.

În 1897, Nathan Brill a descris în S.U.A. boala rickettsiană care îi poartă numele, la emigranți evrei din Europa Centrală sau Orientală, tineri sau mai vîrstnici. Tot printre acești emigranți, Leo Bürger, medic din New York, a individualizat în 1908 trombarterita obliterantă, pe care a atribuit-o etiologiei tifosului exantematic. Parkes-Weber și Perla au adus imediat contribuția lor la studiul trombangitelor obliterante ale lui Bürger. Iar Goodman, în 1916, a susținut în „New York Country Medical Society” — precum și într-un memoriu publicat 20 de ani mai tîrziu — relațiile epidemiologice, histopatologice și biologice care leagă în mod evident tifosul exantematic de arterita obliterantă.

Ulterior, arteritele obliterante au fost găsite în aria de endemicitate a tifosului exantematic, în Europa Orientală, Turcia, Africa de Nord, Japonia, Coreea. Faptul a fost confirmat prin observații epidemiologice în Franța de Silbert și Coury (1922), de Troisier și Horowitz, în România de Angelescu, Georgescu și Buzoianu, fără însă să se poată aduce argumente decisive serologice sau etiologice.

Incidența absolută a afecțiunii vasculare a crescut în mod evident după primul război mondial, în special în Rusia și Germania, precum și după cel de-al 2-lea război mondial, ceea ce a făcut pe Leriche să spună că „e vorba de o boală a cărei frecvență a crescut și care, în anumite momente, a luat un aspect epidemic”.

Între timp, cercetările din 1908—1910 ale lui Ricketts, cele din 1914 ale lui Sergent, Foley și Vialatte, precum și cele din 1916 ale lui Rocha Lima, au descoperit agentul etiologic al tifosului exantematic, care a fost denumit *Rickettsia prowazeki*.

Pentru confirmarea ipotezei etiologice a lui Bürger în domeniul arteritelor obliterante, au urmat o serie de investigații epidemiologice, histopatologice, serologice, încercări de izolare a rickettsiei de la bolnavii arteritei, precum și cercetări terapeutice. Pe parcurs însă, au fost descoperite rickettsii înrudite cu cele ale tifosului exantematic: *R. mooseri* (tifos murin), *R. burnetii* (febra Q), *R. conorii* (febra butonoasă), *R. orientalis* etc.; a fost descoperit grupul pararickettsian al onitoidelor-psittacozelor, precum și cel neorickettsian. La toți acești germeni au fost constatate afinitățile lor angiotrope, tendințele lor de localizare vasculară. Concomitent au fost studiate aceste infecții și sub forma lor latentă (6) (11).

a. Epidemiologia a dovedit încă de multă vreme apariția simultană a bolii lui Brill și a bolii lui Bürger în aceeași colectivitate și în condiții identice de viață, ceea ce sugera o etiologie comună. De asemenea, s-a dovedit corectea, în aceeași arie geografică, a tifosului exantematic și a arteritei obliterante, precum și relațiile anamnestice între tifos și arterită și în special între arterită și locuirea anterioară în colectivități contaminate de tifos; aceste din urmă date au fost interpretate de Giroud în lumina noțiunii bine precizate azi, a rickettsiozelor înapărente.

În Indochina, o notă informativă elaborată de fostul Comisarariat al Frontei de la Saigon, în 1955, înfățișă asupra frecvenței afecțiunilor vasculare, ca urmări mai mult sau mai puțin îndepărtate ale rickettsiozelor (9). Iar Giroud și Le Gac, reconsiderînd teoria infectioasă a trombo-

zilor coronarieni și a infarctelor miocardului, relatează observația a 17 cazuri de asemenea infarcte apărute în mai puțin de 6 luni; din aceste 17 cazuri, 13 priveau tineri sub 25 de ani, care trăiseră un timp în zone în care infecțiile rickettsiene (tifos exantematic, tifos murin, febră butonosă etc.) erau frecvente.

Tot Grouad crede, așa cum am menționat mai sus, că așa-zisa „endemie” de infarcte cardiace din S.U.A. ar fi datorită în bună parte „model” de a bea lapte neferit, ceea ce ar putea avea un număr mare de infecții rickettsiene, adesea însoțite de febră Q, febră butonosă (1).

b. *Clinica* a consemnat multiple complicații vasculare date de tifosul exantematic, complicații care pot duce la gangrenă (scor, extremități).

Tot clinica a arătat că există arterite acute sau mai puțin acute, unele evoluind spre gangrenă a extremităților, altele spre vindecare, procesul bolii evoluind, din toate punctele de vedere, ca un proces infecțios.

Mulți arteritici, afectați de angiopatie la membrele inferioare, cunosc ca și mine, episoade acute, calde, la afecțiuni localizate: degetele dureroase, degetul mare ușor tumefiat, dureros ca în cursul unei unghii încarnate sau al unui panarițiu. Procesul însă se poate „stinge” treptat, afecțiunea devine cronică, sensibilitatea degetelor revine la normal, procesul de arteriolită sau arterită se traduce ulterior numai prin deficiența înregistrată la oscilometrie și prin claudicația intermitentă.

Trebuie să spun de pe acum, că azi pe cunoașterea acțiunii terapeutice nete, în rickettsioze, pararickettsioze și neorickettsioze, antibioticelor de tipul tetraciclinelor, tetraciclinelor, tetraciclinelor, rovamincinului, aureomicinului, cloramfenicolului. Se știe de asemenea că în infecțiile torpide, latente, provocate de acești germeni, reactivarea bolii și redobândirea agentului etiologic adormit se poate face prin administrarea unor doze mici din aceste antibiotice.

Urmasii exemplului din sifilis, unde o doză mică de arsenic (*Reisdoze*) reactivează anticorpii serici, Grouad preconizează în cazuri de angiopatii sau pecte de a avea o origine intramicrobiană, administrarea de 4 g de tetraciclină în 2 zile consecutive; serul rezultat de la bolnavi în ziua următoare arată o puternică creștere a anticorpiilor în reacțiile de fixare a complementului, dar mai ales în reacțiile de aglutinare pe lamă sau de neutralizare pe animalul reactiv. În cazurile devante astfel serologic pozitive, antibioticul trebuie însă administrat în continuare.

Discuțând cu colegul prof. Turai această problemă, mi s-a atras atenția că pot apărea cazuri de arterită după scurte tratamente cu antibiotice, a unor infecții banale; colegul mi-a relatat între altele, un caz grav de arterită apărut după tratamentul gonococii cu antibiotice.

În lumina acestor date, începe să se clarifice fenomenul ce frământa pe regretatul coleg Danielopolu: marele nostru fiziopatolog afirma, că o dată cu administrarea largă a antibioticelor, a crescut mult numărul cazurilor de infarct cardiac. Azi, considerând lucrările lui Grouad și ale colaboratorilor săi, ne putem întreba dacă coronariile și arteriolele ale mușchiului cardiac, urmate sau nu de stază coronariană sau de infarct, nu reprezintă, în bună parte, focare de reacție — prin antibiotice paronormale administrate — a unor leziuni latente provocate de germeni din grupul rickettsiilor.

c. *Histopatologia* coroborează aceste interpretări. În toate rickettsiozele, para- și neorickettsiozele, s-a constatat endotelotroplismul vascular al germenului etiologic. Acest adevar se sprijină pe cercetări moderne (Grouad și L. Gac; Grouad), precum și pe cercetări datînd de mai multă vreme.

Cunoștințele noastre asupra histopatologiei arteritelor exantematice au fost îmbogățite de cercetări făcute în special cu prilejul epidemiilor din cursul războaielor (Crimeea, Salonic, Rusia, Maroc, Algeria etc.). La noi în țară, lucrarea amplă documentată a colegilor N. Gh. Lupu și Petrescu insistă asupra acestor leziuni vasculare, leziuni accentuate (16), deseori mor-

tale, atunci cînd în război, o retragere în timp de lărmă adaugă factorul favorizant, frigul (campania din Serbia). În monografia sa despre degerături, Turai insistă și el asupra gravității leziunilor ocazionale de degerături în cazurile de arterite (18).

Date histologice asupra arteritelor exantematice au fost relatate astfel de numeroși autori. Ele privesc difuzarea și frecvența afecțiunii (Wolbach, Todd și Palfrey), localizarea leziunilor pe vasele viscerale (Gruebel), morfologia proceselor multiple de arteriolită cu aspecte nodulare de tip Fraenkel sau cu aspecte de endarteriolită difuză (Geelen, Schopper, Chiari, Levine). Leziunea inițială apare sub formă de tumefiere a celulelor endoteliale, în care au fost găsiți corpi cocciformi asemănători elementelor rickettsiene (Wolbach). În jurul acestui proces de endotelită, apare o zonă de inflamație cronică cu celule perivascularare limfo-plasmocitare (Benhamou și Destaling).

Leziunile inflamatorii endotelio-vasculare din tifosul exantematic au multă asemănare cu cele din trombarterita obliterantă a lui Bürger, precum și din alte arterite evoluind ca adevărate infecții, fie că ele apar în urma unei rickettsioze, fie că apar fără a fi precedate de boala detectabilă printr-o simptomatologie clinică apreciabilă. Este foarte posibil — și serologia a confirmat această posibilitate — ca aceste din urmă angiopatii să fie datorite tot germenilor rickettsieni, pararickettsieni sau neorickettsieni.

Este știut însă că infamicrobiul sus-menționat nu cruță, în principiu, nici o porțiune a rețelei vasculare și astfel, prin leziunile produse pe vase, el pot provoca fie o hemoragie cerebrală, fie o stază coronariană, fie un infarct în cord sau în alte viscere, fie o arterită cronică sau o gangrenă a unui membru.

Îmi amintesc discuția avută la Paris cu regretatul Danielopolu în 1930, în legătură cu frumoasa sa monografie *Angina de piept* de curînd ieșită de sub presă în acel timp (2).

Plantele și figurile din textul monografiei arătau leziuni inflamatorii, cronice, difuze și nodulare. Dat fiind că existau asemenea alterații și în secțiuni ale unor nervi intracardiaci făcîndu-se în monografia citată, am întrebat dacă ele nu ar putea fi exprimate morfologică a unui proces de septicități cu virusuri neurotrope; făcăm astfel o comparație cu leziunile similare ce descrierăm în boala Borna, în turbare etc. (17). În fond, procesul inflamator cronic revelat de aceste alterații din zona arterei coronare și a ramificațiilor ei putea fi — credeam atunci — manifestarea unei infecții neurotrope antrenînd carența coronariană, tradusă clinic prin angina de piept.

Cu figurile în față, și în principiu de acord cu această interpretare patogenetică infecțioasă a multora din cazurile bolii pe care o tratase magistral în monografia sa, Danielopolu mi-a obiectat că alterațiile nervoase invocate de mine erau mai reduse decît cele ale mușchiului cardiac și ale vascularizației cordului. Or, se știe că virusurile neurotrope nu produc leziuni infiltrative nodulare sau difuze în mușchi.

În lumina cercetărilor recente ale lui Grouad referitoare la „rolul rickettsiilor și al neorickettsiilor în patologia vasculară” (12) și la „infarctul miocardic, complicitate a rickettsiilor, a neorickettsiilor sau a afecțiunilor din grupul *psittacoză*” (14), considerăm obiectul lui Danielopolu și examinăm atenț la figurile ce au făcut în 1930 obiectul discuției avute cu el, reiese în mod clar că aceste leziuni pot fi provocate de grupul de infamicrobi invocat de Grouad. Este cu atât mai plauzibilă această interpretare, cu cît este cert că materialul histopatologic cercetat de Danielopolu pentru monografia sa fusese recoltat după valul cumpînt de tifos exantematic ce ne blătuse țara. Or, azi se știe că, așa cum a afirmat-o Ed. Sergent, „această afecțiune este, în numeroase cazuri durabilă și agentul ei patogen, rickettsia, se poate menține numeroși ani în țesuturi” (12).

Încheiem, că etiologia infecțioasă invocată de originea unei tromboze coronariene sau a unui infarct al miocardului nu exclude, ci completează teoria ce considera în general — și

în mod eronat — ca responsabil de aceste cardiopatii, numai excesul de colesterol și de zimază susceptibili să realizeze arterioscleroza.

Dar dacă arterioscleroza a fost mai totdeauna invocată în cardiopatiile sus-menționate, cu și în arteriile obliterante, microscopul, de foarte multe ori, nu a putut confirma diagnosticul de ateroscleroză acolo unde nu era decât inflamație sau o cicatrice reziduală a unei asemenea inflamații produse de infamicrobi.

Similitudinea între leziunile inflamatorii endotelovasculare ale tifosului exantematic și cele din arterita de tip B rger este evidentă. Ea a izb t pe Goodman, care admitea că focarul infec os poate r m ne latent ani îndelunga i. Schopper a subliniat-o, iar Schum, referindu-se la descri iile lui Goelen și ale lui Smirnov, era de acord că nu-i greu să constati relațiile între arterita exantematică și gangrena juvenilă.

Acestei paralelism a impresionat pe Giroud, care spune: „trunchiurile mari arteriale fiind îndecornice, leziunile arteriale, la nivelul (esutului celulo-adipos și în vasa vasorum al unei vene afectate de flebită într-un caz, în mu chi și în capsulele suprarenale în alte 2 cazuri de tromboarterită obliterantă, reproduc în mod fidel altera iile vasculare descrise în tifosul exantematic în faza sa acută: proliferare a intimei, infiltra ie perivasculară cu mononucleare, apoi scleroză periarteriolară, și într-un stadiu ulterior, endarterită.

Similitudinea, însă, spune Giroud, nu este o probă, ci un element de prezum ie.

Proba o d  izolarea germenului, studiul serologic și piatra de incercare, terapia specifică.

d. *Izolarea de germeni* este un element mai puternic pentru determinarea etiologiei unei afec iuni, dect orice interpretare epidemiologică, clinică sau histopatologică.

Se știe că între cele două modalit i extreme ale terminării conflictului infamicrob-organism, poate avea loc și o a treia: supraviețuirea ambilor antagoni i, într-o stare de echilibru ce urmează fazei acute de agresiune sau care se instalează de la început, în cazul infecției inaparente.

Această stare de echilibru este instabilă adeseori, susceptibilă să fie ruptă pe nea teptate în favoarea unuia sau celuilalt din elementele prezente; infecția latentă poate avea re-deşteptări inopinate, la intervale variabile. Este fenomenul observat în infecția tuberculoasă, brucelă, sifilică, hepatică, vericelică, rickettsiană etc.

În infecția latentă consecutivă primoinfecției aparente sau inaparente, există față de agentul infec ios microbian sau infamicrobian o stare de rezistență relativă, o imunitate de premoni ie, legată de prezen a germenului în organism.

În cursul acestei vie i latente și în prezen a factorilor imunitari ce-i  in în e ec, germenul își modifică biologia.

Giroud spune — cu drept cuv nt — că biologia și chiar morfologia elementelor patogene care parazitează organismul sînt în funcție de combativitatea gazdei fa ă de elementul străin, venit din afară.

Supravie uirea rickettsiilor și a neorickettsiilor în organism, timp de ani îndelunga i după primoinfec ie, are loc deci sub aspecte biologice speciale, de mică virulență, de mică antigenicitate, ceea ce face laborioasă detectarea lor biologică, izolarea lor.

Totuși, această izolare a fost uneori posibilă, a a cum o dovedesc observațiile relatate de Giroud.

Într-una din aceste observații (cazul 18.279—19.358) este vorba de un t nar de 30 de ani, cu accidente trombo-embolice, de la care s-a scos vasul trombozat. Din acest vas s-a putut izola o tulpină (n  22) de virus neorickettsian, ceea ce a confirmat diagnosticul serologic prealabil; într-adevăr, serul bolnavului aglutinase în prealabil tulpina neorickettsiană Q 18 (12).

Itat  și o altă observație (8), pe care o redăm pe scurt:

Bolnavul, un bărbat de 30 de ani, e afectat brusc de un s ndrom de trombangietă obliterantă. În ser se g seesc anticorpi aglutin nd la 1/1280 tulpina de tifos exantematic, cu toate că bolnavul nu avusese anterior nide o infecție aparentă asemn ătoare tifosului. El are o claudica ie intermitentă după ce merge 50—100 de metri; se plinge de asemenea de dureri într-un membru superior. Are crampe noaptea, care îi stingheresc somnul. Prezintă cianoză și răcire la extremit iile membrelor inferioare; unele trunchiuri arteriale nu mai să bătăile perceptibile.

Se prelevează un vas de la un picior. În froaturi se g seesc elemente cocciforme colorabile în ro u cu metoda Macchiavello. Inoculări pe cale nazală, la porci, permit să se izoleze *Rickettsia prowazeki*.

e. *Cercetările serologice* făcute de Giroud și colaboratori săi în domeniul afec iilor cardiovascular-rickettsiene, pararickettsiene și neorickettsiene, au o importanță cu totul deosebită. Reacțiile serologice de care dispunem în momentul actual au o valoare inegală.

1. *Reacția Weil-Felix*, tardiv și tranzitoriu pozitivă, are numai o valoare de orientare și este lipsită de specificitate.

2. *Reacția de fixa ie a complementului*, cu toate că este mult mai specifică, este însă infidelă din cauza calit ii inegale a antigenului utilizat.

3. *Reacția de aglutinare* este foarte propice pentru detec ia anticorpiilor din grupul infec iilor ce ne interesează.

Ea a fost studiată în domeniul rickettsiilor de Giroud (5) (10). Aplicată la cercetarea anticorpiilor-martori ai unei infec ii rickettsiene, pararickettsiene sau neorickettsiene, ea s-a dovedit ușor de realizat, sensibilă și specifică, a a cum au arătat Giroud și colaboratori săi în diverse lucrări de ansamblu (7) (15) (18).

Itat  ce spune Giroud despre această reac ie (15):

„Serurile de cercetat, le încercăm sistematic față de 4 antigene rickettsiene (tifos exantematic epidemic, murin, butonos și buranetian), două antigene neorickettsiene (X 14 și V 14, ambele izolate de la om) și un antigen de psittacoză (T 13)“.

„Aglutin rile se fac pe lamă, la un titru minim determinat pentru fiecare tulpină de antigen: 1/320 pentru *Rickettsia prowazeki*, 1/160 pentru *R. mooseri* și *R. conori*, 1/20 pentru *R. burneti*, pentru antigenele neorickettsiene și pentru psittacoză“.

„C nd un ser este pozitiv, se caută titrul limită al aglutinării. Anticorpii aglutinanți pentru rickettsii apar în a 8-a zi a bolii. În boala tipică acută, anticorpii au titrul cel mai mare după circa 30 de zile de la începutul hipertermiei. În infecțiile benigne, apari ia anticorpiilor este și mai tardivă, cu at t mai tardivă cu ct tratamentul instituit a fost mai precoce“.

„În cursul vascularitelor, complicații adesea îndepărtate, titrul aglutin nlor este foarte variabil. Adesea el nu depășește 1/320, cu toate că am găsit și titruri de 1/25600“.

4. *Anticorpii neutralizanți* pot fi pu i în evidență prin testul cutanat de seroprotecție a lui Giroud (14). Multumit  acestui test, autorul lui a putut confirma originea rickettsiană a unor leziuni cardio-vasculare constatate ani îndelunga i după afec iunea tifică latentă sau inaparentă (12).

Puterea neutralizantă a unui ser este maximă scurt timp după începutul bolii. În acest stadiu însă, neutralizarea nu este interesantă, dat fiind că aglutin rea pe lamă este în același moment intens pozitivă. Ceea ce este interesant este faptul că anticorpii neutralizanți persistă în ser timp de ani și chiar via e întreagă. Testul de neutralizare este deci foarte indicat c nd se caută originea rickettsiană a unei vascularite.

Itat  tehnica acestui test: se inoculează în dermul  p reului normal ser de bolnav amestecat cu virus viu. Se face să varieze doza de virus pentru o cantitate fixă de ser și se practică

3-4 injecții intradermice în pielea tunsă a animalului. În cursul zilelor următoare, apare o necroză sau o reacție intensă locală în punctele injectate, dacă serul nu a inactivat virusul. Paralel, se fac injecții maror cu un amestec de virus + ser sigur inactiv, pentru verificarea calităților necrozante ale virusului și a sensibilității animalului.

5. *Testele alergice* nu sînt întrebunătate curent în detectarea originii rickettsiene a afecțiunilor cardio-vasculare, fiindcă nu sînt strict specifice pentru diferitele rickettsii și fiindcă pot da răspunsuri brutale, uneori chiar accidente grave la indivizii hipersensibilizați. În anumite cazuri, totuși — afirma Giron (15) — testul alergic este însă singurul pozitiv și care permite elucidarea etiologică a unei arterite.

Din toate aceste teste imunologice, cel mai util este, în practica curentă, seroaglutinarea. Această reacție, însă, nu are o valoare absolută decît într-un studiu dinamic al titrurilor înregistrate succesiv, studiu care permite în același timp diferențierea între o afecțiune locală evolutivă și o simplă „electrice serologică”.

Aplicată încă din 1945 în serviciul lui Giron din Institutul Pasteur din Paris, seroaglutinarea a detectat următoarele rickettsioze în arteriopatii:

- tifosul exantematic (Giron și colaboratori);
- tifosul murin (Michon, Hugonot, Bernard);
- febra butonoasă (Olmer, Marty, Michon, Bernard);
- febra pătată a munților stîncosi (Thiénot, Fabian);
- scrube-tifos (Marty);
- febra Q (Baylon, Michon);
- neorickettsii (Giron, Marty).

Ubiquitatea endotoxiotropismului acestor rickettsioze face ca orice parte a sistemului cardio-vascular să poată fi interesat, vasele coronare sau encefalice în special.

Într-o altă observație scosă din lucrările lui Giron:

Bolnavul M. D. (nr. 6181), deportat într-un lagăr din Germania timp de 17 luni, face un tifos exantematic în 1945; în martie 1953 face un infarct miocardic; serul său aglutinează *R. prowazeki* la 1/640. Un tratament cu teramicină face să scadă anticorpii la 1/160.

Se constată aici prezența anticorpiilor care atestă boala, precum și dovada terapeutică a originii infecției, fiindcă tratamentul cu un antibiotic antirickettsian a făcut să dispară afecțiunea (6).

Intr-o altă observație (obs. 111, Dr. Le Gac) (15), un bolnav de 45 de ani face în Africa o hipertermie cu repute, însoțită de crize paroxistice dureroase în regiunea precordială. Examinat la Paris, se constată pe electrocardiogramă un bloc de ramură stîngă, cu mărire moderată a volumului inimii. Crize de opresune și expectorație spumoasă, hemoptoică. Reacția serologică identifică anticorpi aglutinanti față de *Rickettsia prowazeki*. Un tratament cu 8 grame de teramicină dă rezultate excelente, însă pasagere. După mai multe cure de tifonidină, aureomicină și teramicină, bolnavul își regăsește echilibrul.

În acest caz, e vorba de o coronarită provocată de *Rickettsia prowazeki*, identificată etiologic prin seroaglutinare, identificată etiologic și vindecată prin antibiotice adecvate.

O a treia observație pe care o redăm (obs. 15.566-15.662) (5), se referă la tînărul nord-african B., în vîrstă de 28 de ani, care la 31.III.1957 prezintă brusc o violentă durere retrosternală, cu accelerarea bătăilor cordului. Electrocardiograma precizează diagnosticul: infarct anterolateral. Antecedentele bolnavului nu prezintă nîd un interes.

Fiindcă bolnavul trăise pînă în 1956 în sudul Algeriei, cercetările serologice sînt dirijate spre o etiologie rickettsiană. Reactivarea eventualei infecții rickettsiene se face cu 4 g de teramicină. Reacția de aglutinare, cu serul recoltat după reactivare, este pozitivă la titlul de 1/160 pentru tifos murin.

Originea acestui infarct miocardic a putut astfel fi atribuită *Rickettsia mooseri*.

O altă observație a lui Giron (8) ne vorbește despre un coleg de 45 de ani, care face în Africa occidentală o febră oscilantă de 11 zile, însoțită de cefalee și nevralgii toracice. Electrocardiograma arată o ischemie miocardică anteroseptală de efort. Serul bolnavului aglutinează *R. conori* la titlul de 1/160, precum și virusul pituitacozii. Un tratament cu aureomicină ameliorează starea bolnavului, al cărui ser devine negativ pentru pituitacoză și abia ușor pozitiv pentru tulpina de febră butonoasă.

Într-o publicație de ansamblu (14), două din aceste observații, adăugate altor 13 similare, dovedesc că în serul a 15 indivizii cu arterite coronariene și cu infarct al miocardului confirmat prin electrocardiogramă, au fost găsiți anticorpi aglutinanti, uneori față de germeni tifosului exantematic, alteori față de tifosul murin, al febrei butonoase sau al febrei Q; în sfîrșit, au fost găsiți în unele cazuri anticorpi față de tulpinile para- și neorickettsiene X 14, V 14 și T 15.

Alte cercetări au arătat că *Rickettsia burneti*, în formele prelungite ale bolii, poate ocaziona endocardite din care agentul etiologic a putut fi izolat (Méd. et Hyg., 1960, t. 18, p. 279). Iar Donzelot, într-un studiu făcut pe 400 de cazuri de endocardită subacută, a demonstrat că germeni tifosului exantematic poate fi la originea unor cazuri de boala lui Osler (3).

O scurtă observație a lui Giron (15) vorbește despre bolnavul M. D. de 42 de ani, cu stenoză mitrală decompensată, cu arterită a membrului superior drept și hipertermie. Serul său aglutinează *R. burneti* la un titru de 1/1280. Tratat cu aureomicină și teramicină starea se ameliorează, iar titrul aglutinării scade la 1/20.

Intr-o altă serie de observații, prin teste serologice a fost identificată etiologia infarct-crobrănă a unor tulburări nervoase sau a unor accidente vasculare cerebrale.

Astfel, observația nr. I (15) relatează cazul unui bolnav de 52 de ani, care cu 2 ani înainte a prezentat crize comitiale tipice. Insuficiență gazoasă în ventriculul lateral, electroencefalogramă și examenul de fund de ochi au înfățișat diagnosticul de tumoră cerebrală. Studiul serologic, făcut de Giron în repetate rînduri, a pus în evidență anticorpi aglutinanti 1/320 și 1/640 pentru *Rickettsia mooseri*. Bolnavul locuise în diverse regiuni din Africa, unde suferise, cu mulți ani înainte, timp de 10 zile, de o boală hipertermică necleșetată. Fusese vorba, așa cum serologia o indica, de un tifos murin. S-a administrat un tratament antiviral: 35 g aureomicină și 25 g teramicină. Crizele comitiale au dispărut foarte repede, iar titrul serologic a scăzut la 1/160.

Serologia și terapia specifică au indicat diagnosticul; arterită cerebrală localizată în teritorul silvian ascendente, datorită *Rickettsia mooseri*.

Tot prin reacții serologice a fost pus diagnosticul etiologic în cazul F., de tromboză a silvanelor drepte, la un tînăr păstor în vîrstă de 18 ani (neorickettsia Q 18, aglutinare 1/20); în cazul B., de 31 de ani, de arterită cerebrală (*R. prowazeki*, aglutinare 1/1280); în cazul K., de 35 de ani, hemiplegie stîngă la un tînăr polonez (*R. conori*, aglutinare 1/160); în cazul S., de 48 de ani, hemiplegie dreaptă la un fost prizonier din Germania, purtător de arterită post-exantematică (*R. prowazeki*, aglutinare 1/320); în cazul O., de 24 de ani, hemiplegie dreaptă cu afazie (*R. prowazeki*, aglutinare 1/320) etc. Toate aceste cazuri au fost relatate de Giron și Le Gac (12).

Același autori, în colaborare cu Dumas (13), au făcut o anchetă serologică asupra leziunilor oculare provocate de infecții intracranienale diferite de trahom. El au cercetat serul a 664 de bolnavi cu afecțiuni oculare, dintre care 540 aveau un sindrom bine determinat. Dintre ultimele 540 de seruri, 192 s-au arătat pozitive în reacția de microaglutinare, fie față de agenții rickettsieni (*R. prowazeki*, *R. mooseri*, *R. conori*, *R. burneti*, *R. orientalis*), fie față de germeni para- și neorickettsieni (tulpinile X 14, V 14, T 15 și Q 18); în 80 de cazuri, reacțiile de aglutinare au dat rezultate indolehnice.

Rezultatele serologice pozitive pentru unul din toate aceste antigene pot fi elasete în modul următor: din 18 keratit, 4 pozitive; din 11 cataracte, 5; din 15 irite, 6; din 62 iridociclite, 20; din 138 uveite, 57; din 13 uveo-papilite, 5; din 89 coroidite, 25; din 82 corio-retinite, 28; din 12 retinite, 5; din 7 glaucoame, 6; din 40 nevrite optice, 13; din 18 atrofil optice, 6; din 24 tromboze ale venet centrale a retinei, 7; din 11 dezlipiri de retină, 3.

În ordinea frecvenței rickettsiilor și neorickettsiilor întâlnite în cursul acestor cercetări, se află în primul rând *R. prowazeki* (53), apoi în aceeași număr (35) *R. conori* și *R. burneti*, vius apoi neorickettsia V 14 (21), apoi neorickettsia X 14 (18). Antigenele *R. mooseri*, T 13, Q 18 și *R. orientalis* au fost identificate mai rar în statistica autorilor, care comportă în special europeni.

Multe din aceste complicații oculare s-au produs fără să fi fost precedate de boala aparentă dată de germenii indici prin microaglutinarea cu serul bolnavilor.

Lucrarea aceasta are o importanță deosebită, fiindcă demonstrează importanța infirmităților în patologia infectioasă minoră. Ea arată locul considerabil pe care trebuie să-l acordăm azi rickettsiilor și neorickettsiilor în etiologia afecțiunilor oculare, care, dacă pentru noi traduc infecții minore, pentru cei ce orbesc sînt capitale.

O atenție particulară a fost acordată de Giron și colaboratorii săi studiului arteritelor membrului.

Observația nr. 5775 (12) ne relatează cazul unui coleg care, prizonier în 1945, și îngrijind exantematice într-un lagăr din Germania, a făcut un scurt episod febril, fără erupție. A continuat să îngrijească exantematice. Revoluția în Franța, el duce o viață normală până în 1952, cînd prezintă o arterită a membrului superior drept. Humerul este interesat, la fel cubitala și radiala, provocînd o amiotrofie cu contracturi dureroase a mușchilor inervați de nervul cubital. Serul său nu aglutinează rickettsiile, însă neutralizează intens *R. prowazeki*.

Este vorba deci de un vechi exantematic a cărui boală nu a fost recunoscută, iar leziunile vasculare sînt consecința acestei boli.

Alte 21 de observații succedute de arterite obliterante tip Bürger sînt redată într-un tablou de ansamblu publicat de Giron și Le Gac (12). Reproducăm partea din tablou privind aceste arterite (tabelul nr. 1).

S-a demonstrat (Prie) relația dintre pozitivitatea acestor reacții serologice și persistența rickettsiilor în organism, în afara oricărei manifestări clinice; cu atât mai mult rezultatele serologice atestă prezența acestor infirmărilor în procesul arteritic.

Contraprobă a fost dată de Giron, care nu a găsit în Franța nici o reacție pozitivă la 100 de bolnavi de arterită arteromatooasă (9). Michon a găsit rare aglutinări pozitive la un grup de control de nord-africani, în timp ce de 17 ori sindroame cardio-vasculare diverse corespundeau cu reacția serologică pozitivă la bolnavi care locuiseră în zone de endemie. S-a constatat că persistența unei reacții serologice pozitive, la distanță de orice boală aparentă și chiar de posibilități de contagiați, atestă totuși o rickettsioză latentă.

Iată și auto-observația celui ce face expunerea de față:

În 1917-1918 am îngrijit mul de exantematice, fără a contracta vreă afecțiune asemănătoare tifosului. Am lucrat, de atunci, în laborator cu diverse rickettsii, pararickettsii și neorickettsii.

În februarie 1958, la Poma în Indja, am făcut o afecțiune hipertermică, cu debut brusc de 40°, fără erupție. Diagnosticat colibacemie, și fiindcă se izolase un proteu din urină, am fost supus unei terapii cu antibiotice, timp de 5 zile. În 7 zile febra a revenit la normal, însă starea de astenie a durat mult.

Trei-patru luni mai târziu, au apărut tulburări arteriale în membrul inferior drept, cu ușoară claudicație intermitentă. Fenomenele se estompează, ca să apară după 2 luni la membrul inferior stîng, cu claudicație intermitentă mai pronunțată, cu fenomene vasomotorii dureroase în degetele ambelor picioare, în special în degetele mari. Contracturi dureroase, nocturne, la ambele picioare.

În martie 1960, în urma unui efort, crampă foarte dureroasă în molețul drept; claudicație intermitentă la membrul inferior drept după 120 de pași; învingînd durerea și continuînd mersul, claudicație și la membrul inferior stîng, după alți 20-40 de pași. Pulsajia vaselor mari

Tabelul nr. 1

Nume	Vîrstă (ani)	Diagnostic clinic	Agutinare	Test de seroprotecție
P.	40	Arterită obliterantă membru inf. stg. la un polonez	<i>R. prowazeki</i> + 320	
P.	37	Arterită obliterantă a membrului inf. la un fost tifos	<i>R. conori</i> + 160	
M.E.	43	Arterită oblit. membre inf. la un participant la campania din Indochina	<i>R. mooseri</i> + 160	
W.E.	58	Arterită oblit. membre sup. și inferior dr. la un fost combatant în Polonia în 1914-1918		<i>R. prowazeki</i> ++
D.	41	Arterită membre inf. la un fost exantematic	<i>R. prowazeki</i> + 320	
K.	36	Arterită oblit. membru inf. dr. la un fost combatant din Indochina	<i>R. prowazeki</i> + 320	
P.R.	50	Arterită oblit. membru inf. stg. Claudicație intermitentă. Avut contact cu exantematice	<i>R. prowazeki</i> + 320	
D.	42	Vascularită a membrului inf. A avut contact cu exantematice	<i>R. prowazeki</i> + 320	
S.	57	Vascularită a membrului sup. la un polonez	<i>R. prowazeki</i> + 320	
M.A.	39	Arterită oblit. membru inf. stg. Tifos exantematic luat în captivitate	<i>R. conori</i> + 80	
M.	37	Arterită membre inf. Tifos inaparent contractat la Berlin în 1943		<i>R. prowazeki</i> ++
B.	43	Arterită membre sup. și membru inf. stg.	<i>R. prowazeki</i> + 320 <i>R. conori</i> + 160 <i>R. burneti</i> + 1280	
D.	32	Arterită artera radială dr.		<i>R. prowazeki</i> ++
L.	42	Vascularită la un fost deportat, contact cu exantematice		
B.	35	Arterită membru inf. stg. Manifestare venoasă evolutivă lentă și purpură	<i>R. conori</i> + 160	
A.	30	Vascularită membre inf. contractată în Indochina	<i>R. conori</i> + 160	
M.	51	Arterită membru inf. dr. Claudicație intermitentă	<i>R. burneti</i> + 40	
D.	36	Sindrom arteritic membru inf. dr. hipocenzie, post exantematic	V. 14 + 20	
S.	44	Arterită oblit. membru inf. dr. la un polonez venit în 1930. Tulburări încep în 1950. Claudicație intermitentă	X. 14 + 20	
T.	48	Arterită tip Bürger membre sup. și inf. dr.	<i>R. burneti</i> + 20	
T.	41	Arterită tip Bürger membru inf. dr.		<i>R. prowazeki</i> +++

la piciorul drept nepereceptibil, în cel stâng numai pedioasă se mai poate simți. Insa cu greu. Oscilometrul înregistrează numai foarte mică creștere în treimea inferioară a gambelor. Tratamentele cu vasodilatatoare, căldură, băi de acid carbonic, ameliorează puțin procesele arteritice.

Diagnosticul este de arterioscleroză cu arterită obliterantă la membrele inferioare; ușor procese arteritice și la membrul superior drept.

Totuși, reacțiile serologice făcute recent în laboratorul lui Giroud din Institutul Pasteur din Paris arată că în ser nu se găsește aglutinine față de *R. prowazeki*, *R. conori*, *R. mooseri*; reacția este foarte slab pozitivă față de *R. burneti* și total negativă față de 3 tulpini neorickettsiene. În schimb, testul de seroprotecție este intens pozitiv, serul neutralizează bine virusul tifosului exantematic (buletin de analiză nr. 26099, din 22.VI.1960).

Diagnosticul etiologic al arteritel este astfel stabilit; este vorba de o arterită dată de *R. prowazeki*, consecința unui tifos exantematic contractat în India și întrerupt în evoluția lui de terapie cu antibiotice.

Care este cel mai indicat tratament în acest caz?

Terapia antibiotică este cea mai indicată și în acest caz, și în alte cazuri similare, ea și în toate arteritele provocate de inframicrobi din grupul rickettsian, fie că sediul lor este la membre, la creier, la cord sau în sfera oculară, ca și în infarctele cu etiologie inframicrobiană, așa cum împun rezultatele înșiruite în decursul acestei expuneri.

Autorii care s-au preocupat de vasta problemă a acestor arterite inframicrobiene au utilizat, așa cum am arătat mai sus, tetraciclina, tetraciclina, rovamicina, aureomicina, tifomicina, cloramfenicolul; ultimul produs este mai puțin activ ca celelalte. Cel mai activ dintre aceste antibiotice pare a fi tetraciclina, care are și spectrul de acțiune cel mai larg.

Înaltă însă de a întreprinde tratamentul arteritel infecțioase, trebuie precizat diagnosticul său etiologic. Un răspuns negativ al reacției de seroaglutinare trebuie completat cu un test de seroprotecție. Seroaglutinarea poate însă deveni pozitivă după administrarea, timp de 2 zile, a câte 2 g de tetraciclina, în ziua următoare prelevându-se ser pentru reacție.

Interesul unui diagnostic etiologic rezidă în faptul că el precizează terapia și indică posibilitatea de vindecare a leziunilor, atunci când ele sînt recente. Agenții rickettsieni arteritici sînt sensibili față de antibioticele sus-menționate. Giroud ne spune că uneori sețunea lor este „spectaculară” (8).

Însă, dacă antibioterapia este instituită, ea trebuie aplicată în mod sistematic; o acțiune terapeutică de câteva zile numai, poate opri în mod temporar infecția, fără să producă dispariția totală a germurilor; recidivile, în acest caz, sînt de prevăzut. Aceste recidivi sînt cu atât mai grave, cu cît în general, leziunile evoluează fără febră, iar terapia prea tardivă devine inefică.

Antibioticii oprește inframicrobul de a extinde leziunea vasculară începută, dar nu poate topi cicatricele unor leziuni vaste, constituite.

Cînd e vorba de leziuni vasculare de apariție recentă, arsenalul terapeutic ce ne stă la dispoziție are o eficacitate nedidolentă; în schimb, în cazul unor leziuni vechi, se obțin ameliorări mai mult sau mai puțin împoante, și în orice caz, oprirea evoluției bolii.

Dosul de antibiotice preconizată este de 40 grame: 2 grame pe zi timp de 10 zile, alte 10 zile pauză, și din nou 10 zile cu câte 2 grame pe zi. Repet, tetraciclina pare a fi printre cele mai active antibiotice utilizate; aureomicina are și ea o acțiune puternică de distrugere a inframicrobilor rickettsieni din organisme.

După administrare de antibiotice, Giroud a văzut leziuni vasculare ale fundului de ochi, date de *R. burneti*, dispărînd foarte repede și bolnavul recuperînd în câteva zile vederea.

Este de remarcat însă caracterul alergizant al inframicrobilor arteritici, ceea ce implică utilitatea asociată coranșului la tratamentul cu antibiotice. De asemenea, administrarea de levuri (laurt) remediază sîrădrea microbiană realizată de antibiotice în intestin.

Nu mai puțin interesantă poate deveni acțiunea preventivă, profilactică, a antibioticelor, față de unele infarctele cardiace de origine inframicrobiană, în zone de endemitate rickettsiană. De asemenea, ne putem întreba dacă este întimplător un accident vascular cerebral, survenit la un cercetător de laborator care zece de ani a lucrat cu rickettsioze. Reacții serologice periodice și sistematice făcute pentru detectarea unor asemenea inframicrobioze, o sterilizare preventivă a organismului de flora grupului rickettsian, ar putea pune la adăpost de asemenea accidente dramatice.

★

Această expunere nu tinde nici pe departe să acopere cu etiologia inframicrobiană ansamblul cazurilor de arterită, de infarct cardiac sau de accidente vasculare cerebrale. Se poate afirma însă, în lumina datelor concrete expuse, că teoria infecțioasă a acestor afecțiuni trebuie reconsiderată.

Che poate nega realitatea arteriosclerozei? Dar nu arterioscleroza este responsabilă de arteritele juvenile, nu ea explică infarctele la tineret, iar în accidentele vasculare cerebrale vindecate cu antibiotice, nu ea cedează sub influența antibioticului judicios administrat. De asemenea, în cele mai multe cazuri de arterită de tip Bôrger, microscopul găsește noduli lui Fraenkel, iar nu o scleroză vasculară.

Se dovedește astfel că inframicrobiologia capătă drepturi de a se preocupa de o serie de afecțiuni cardio-vasculare.

Reacțiile serologice moderne, izolarea din ce în ce mai perfecționată a inframicrobilor cu tehnici moderne, precum și rezultatele antibioticoterapiei, atestă originea infecțioasă a unor asemenea afecțiuni.

În țara noastră, în care, așa cum am arătat la începutul acestei expuneri, există inframicrobi incriminați ca agenți etiologici ai acestor afecțiuni cardio-vasculare, este necesar a lupta și munca dusă pentru slăbirea omului să se extindă și în acest domeniu.

Institutul de inframicrobiologie al Academiei R.P.R. a cerut forului său tutelar posibilitatea de a instala un laborator de diagnostic inframicrobian al afecțiunilor cardio-vasculare din domeniul rickettsian. Ministerul Sănătății și Prevederilor Sociale, sesizat de importanța problemei tratate aici, a promis un concurs nelimitat pentru depistarea și combaterea acestor afecțiuni.

Să munim cu forțele unite în problema bolilor cardio-vasculare, problemă inserată în planul de stat actual și din care, după cum reiese din cele expuse, un sector important implică contribuția inframicrobiologilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Comunicare personală.
2. Danielopolu D., *L'angine de poitrine et l'angine abdominale*, Ed. Masson, Paris.
3. Donzelot H., Kaufmann et Vernant, Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, t. 66, p. 379.
4. Giroud P., C. R. Soc. Biol., 1938, t. 127, p. 397.
5. — J. Méd. Chir. prat., 1942, t. 113, p. 209.
6. — Bull. Soc. Path. exot., 1946, t. 39, p. 407.
7. — Rev. méd. franc., 1955, t. 30, p. 87.
8. — Mars médical, 1959, nr. 407, p. 570.

9. Giroud P., Bernard J. G. et Masbernard A., Bull. Soc. Méd. Milit. fr., février 1959.
10. Giroud P. et Giroud M. L., Bull. Soc. Path. exot., 1944, t. 37, p. 84.
11. Giroud P. et Le Gac P., Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1948, p. 291.
12. — Méd. et Hyg. (Genève), 1959, t. 17, p. 561.
13. Giroud P., Le Gac P. et Dumas N., Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1959, t. 36, p. 660.
14. Giroud P. et Le Gac P., Méd. et Hyg. (Genève), 1960, t. 18, nr. 461, p. 277.
15. Giroud P. et Pfister R., Presse méd., 1957, t. 65, p. 1019.
16. Lupu N., Gh. et Petrescu M., *Histopathologie du typhus exanthématique*, Ed. Masson, Paris-Bucarest, 1930.
17. Nicolau S., Dimancesco O. et Galloway I. A., Ann. Inst. Pasteur, 1929, t. 36, p. 1.
18. Turai I., Comunicare personală.

RECENZII

H. H. ГИНСЕВЪТ, К. Т. НАСЫМОВ, *Получение колоний вируса полиомиелита на культуре тканей эмбриона человека* (Obținerea coloniilor virusului poliomielite pe culturi de țesut embrionar uman), Вopr. Виролог., 1959, т. 3, стр. 742.

În lipsa țesuturilor provenite de la mamuță, autorii recomandă utilizarea țesutului de embrion uman, mai ușor accesibil laboratoarelor de virusologie, pentru cultivarea virusului poliomielite.

Embrioni de 8—10 săptămâni, recoltați aseptici, sînt supuși operației de triplinare la rece (după Bodlan). Celulele sînt suspendate într-un mediu nutritiv ce conține 0,5% hidrolizat de lactalbumină și 10% ser normal de vișel, fiind repartizate apoi în plăci Petri în concentrație de 250—300 000 celule/ml.

După dezvoltarea culturii, se înlocuiește mediul nutritiv cu suspensia de virus și se acoperă cu geloză.

În plăcile ținute 3—4 zile la 37° apar coloniile de virus, ce variază ca număr și dimensiune în funcție de vîrsta culturii.

Mignon Girad

B. MELÉN, T. WESSLÉN, G. OLIE, *Results of an experimental vaccination against poliomyelitis* (Rezultatele unei vaccinări antipoliomielitice experimentale), Arch. ges. Virusforsch., 1959, t. IX, calet 1, p. 11.

Autorii vaccinează experimental 637 de copii în vîrstă de 6—10 ani, prin două inecții de vaccin antipoliomielitic formolat. Copiii au fost testați în ceea ce privește neutralizarea anticorpilor înainte și după imunizare.

Răspunsul în anticorpi a depins în mare măsură de titrul preexistent al anticorpilor la acești copii. Cel cu anticorpi față de unul sau două tipuri au dezvoltat anticorpi față de celelalte tipuri într-un titru mai crescut decît cel ce au fost triplu-negativi din acest punct de vedere.

Autorii nu au obținut date care să le permită să susțină că administrarea intradermică a vaccinului ar da rezultate superioare inoculării pe cale subcutanată.

Inecțiile de vaccin se făceau la interval de 3 sau 6 săptămîni. Intervalele mai lungi au dat rezultate ceva mai bune.

Răspunsul în anticorpi față de tipul de virus poliomieltic individual, după administrarea vaccinului trivalent, nu a diferit de cel obținut cu vaccinuri multiple.

Elisabeta Nastac

B. MELEN, *Potency of inactivated poliovirus vaccines. An in vitro method for assay of antibodies combining capacity* (Puterea imunogenă a vaccinurilor antipoliomielitice inactivate. O metodă de testare in vitro a capacității de a se combina cu anticorpi), Arch. ges. Virusforsch., 1959, t. IX, cînet 1, p. 135.

Autorii descriu folosirea unei metode de a determina in vitro puterea antigenică a vaccinurilor antipoliomielitice inactivate. Metoda permite să se combine diluții seriade de vaccin și o cantitate fixă de virus viu cu anticorpi. Prin titrări ale activității virotice reziduale, diluția de vaccin se determină prin stabilirea unei limite de neutralizare.

Autorii stabilesc o corelație statistică între rezultatele testului in vitro și cele obținute pe cobai.

Elisabeta Nastae

A. B. SABIN, *Reoviruses, a new group of respiratory and enteric viruses formerly classified as ECHO₂₆*. (Reovirusurile, un nou grup de virusuri respiratorii și enterice inițial clasificate ECHO₂₆), Science, 1959, t. 130, nr. 3386, p. 1387.

În acest articol se stabilește, pe baza unor proprietăți caracteristice ale tulpinilor de virus ECHO₂₆ (Lang), încadrarea acestora într-un nou grup de virusuri — reovirusurile. Aceste tulpini au caracter comune altt virusurilor respiratorii, cit și celor enterice.

Ele sînt apreciate ca dimenșii în jurul a 72 mμ, sînt eterorezistente, cultivă în creier, miocard, ficat și pancreas la șoareci nou-născuți. Cultivă în creierul maimuțelor, uneori cu sfîrșit letal. Pe culturi de celule renale de maimuță efectul citopogen este caracteristic, cu aspect de degenerescență granulară, nucleii se păstrează intacti, iar în citoplasmă se observă incluzii de diferite mărimi și forme.

Aceste virusuri prezintă caracter hemaglutinant față de hematitele umane de grup O și posedă un antigen fixator de complement.

Autorii stabilesc în acest grup trei tipuri.

1) Lang — izolat de la copii sănătoși și de la maimuțe.
2) D. 5 Jones — izolat din enterite ale copiilor, de la cimpanzei cu rinite și din cazuri de pneumonii ale maimuțelor.

3) Dearing — izolat din afecțiuni respiratorii și din cazuri sporadice de diaree.

Y. Copelovici

E. LEWIS, J. MELNIK, ECHO₁₁ *isolated from aseptic meningitis* (ECHO₁₁ izolat din meningite aseptice), Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1959, t. 102, p. 647.

Virusul de tip ECHO₁₁ a fost izolat pînă în prezent numai de la copii sănătoși sau din cazuri sporadice cu diaree.

Autorii acestui articol izolează dintr-o epidemie de meningită aseptică, altt de la bolnavi cit și de la contacti, 19 tulpini de ECHO₁₁. Izolarea tulpinilor s-a făcut pe celule de rinichi de maimuță. S-a demonstrat că în afara agentului causal pot fi găsite în epidemie și alte enterovirusuri, frecvența lor fiind însă mai mare în grupul de control.

Y. Copelovici

WILLIAM MC D. HAMMON, DAVID S. JOHN, ROSE A. PAVIE, *Isolation and characterization of prototype viruses ECHO₂₆, ECHO₂₇, Coxsackie B₂* (Isolarea și caracterizarea prototipurii virusurilor ECHO₂₆, ECHO₂₇, Coxsackie B₂), Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1960, t. 103, p. 164.

Autorii constată existența a 28 de tipuri de ECHO și a 6 tipuri de virus Coxsackie B. În această lucrare se studiază două din ultimele tipuri ECHO izolate și o tulpină de virus Coxsackie B₂.

Izolările s-au făcut pe celule de rinichi de maimuță, triplinsfize, efectul citopogen fiind caracteristic enterovirusurilor. Tulpina de virus ECHO₂₆ a suferit 12 treceri, avînd titrul 10⁶ și cultivată în 4—6 zile, ECHO₂₇ a suferit 13 treceri cultivînd în 7—9 zile și avînd același titru, iar tulpina de virus Coxsackie B₂, după 10 treceri, a avut un titru de 10⁵ și a cultivat în 4—6 zile.

Aceste tulpini prezintă unele caractere comune în afara efectului citopogen. Ele nu cultivă pe HeLa, KB, HEP₂ și rinichi de cobai, nu sînt aglutinate de hematite umane O sau hematite de găină la 4°, 25° sau 37°, trec prin membrane de gradocol de 36 mμ și nu prezintă relații imunologice cu celelalte enterovirusuri.

Autorii descriu însă și unele caractere specifice ale acestor tulpini. Astfel, tulpina de virus Coxsackie B₂ cultivă pe șoareci nou-născuți provocînd paralizi, după ce a fost trecută în probabil pe celule renale de maimuță; trecută pe ouă embrionate omosă neregulat embrionii, fără a putea fi trecută în serie.

Tipul de virus ECHO₂₆ nu cultivă pe șoareci, hamsteri, iepuri, cobai și maimuță, iar tipul ECHO₂₇ este nepatogen pentru șoareci nou-născuți și ouă embrionate, neproducînd efect citopogen pe linii celulare umane.

Mignon Grula

S. GARD, *Theoretical considerations on inactivated viruses by chemical means* (Considerații teoretice asupra inactivării virusurilor prin mijloace chimice), Trans. N. Y. Acad. Sci., 1960, t. 83, p. 638.

Autorul precizează — rezumînd datele din literatură — rolul acidului nucleic virotic și al proteinelor în activitatea biologică a virusurilor.

O inactivare a particulei virotice, adică o completă distrugere a infectivității și capacității de multiplicare include o modificare ireversibilă a acidului nucleic. A. Gierer și K. Mundry obțin mutante stabile ale virusului mozaicului tutunului prin testarea virusului nativ sau a ARN-ului liber cu acid nitric.

Inactivarea ARN-ului liber nu a fost studiată suficient pentru a permite discutarea efectelor și naturii reacției ce are loc între ARN și diferite substanțe chimice. Experiențele asupra virusurilor native prezintă de asemenea dificultăți de interpretare ce-și au originea în două fenomene: efectul de membrană și efectul de suprafață.

O substanță chimică pătrunde pînă la ARN pentru că are fie o dimenșie moleculară mică, fie capacitatea reală de a rupe proteina de înveliș. Nu se cunoaște nici o substanță care să reacționeze specific exclusiv cu ARN și de loc cu proteina, de aceea este presupus că un agent inactivant modifică ambele aceste componente. Din punct de vedere teoretic se poate admite că o alterare gradată a proteinei duce la o creștere a permeabilității membranei

și deci la o accelerare a inactivării (hidroliza virusurilor prin acizi sau baze) și invers, o întârziere a reactivării se obține prin substanțe fixatoare (formaldehidă).

Autorul a relatat într-un articol anterior reactivarea virusului poliomieltic prin formaldehidă și stabilește și o formulă matematică a acestei inactivări.

Din datele existente în literatură, majoritatea agenților chimici acționează asupra virusurilor în același fel ca formaldehida (curba inactivării scade direct proporțional cu durata tratamentului).

Infectivitatea virusurilor depinde de puterea lor de pătrundere în celulă și aceasta este o proprietate a proteinei virale. Modificările suferite de virusul tratat cu substanțe chimice sînt altele decît cele asociate cu inactivarea ARN-ului. Afirmările autorului sînt susținute de experiențele lui Spilzen asupra fagului coii T.

Reversibilitatea fenomenului de pierdere a infectivității este dependentă tot de modificările de suprafață. Experiențele făcute de J. Siskovics au arătat că inactivarea virusului gripal prin $HgCl_2$ poate deveni reversibilă prin testarea H_2S .

Inactivarea prin formaldehidă a virusului poliomieltic poate fi întreruptă prin adăugare de bisulfat, așa cum a arătat M. Böhiger și colaboratorii.

Într-un ultim capitol al articolului, autorul discută inactivarea virusurilor în prezența substanțelor organice nevrotice.

Elisabeta Naslae

ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMÎNE INSTITUTUL DE INFRAMICROBIOLOGIE

STUDII ȘI CERCETĂRI DE INFRAMICROBIOLOGIE

Tomul XI

1960

INDEX ALFABETIC

	Nr.	Pag.
ADERCA I., IANCONESCU M. și BÎRĂ A., Virusul herptic în culturi de celule. I. Izolarea virusului herptic în culturi de celule embrionare umane	2	243
ADERCA I., IANCONESCU M. și DANIELESCU G., Cercetări asupra adenovirusurilor. I. Izolarea de tulpini de adenovirusuri în R.P.R.	2	229
ATHANASIU PIERRETTE și PETRESCU AL., Efectul cultivării virusului gripal, tulpina A/T/53, pe animale cu reactivitate modificată.	1	117
BALMUȘ G. și NASTAC E., Acțiunea unui produs chelator — calcetraacetat disodic — asupra evoluției carcinomului T ₈ Gușin la șobolan.	4	571
ERL OGEA I., STRATIL I. și SCHOENFELD S., în colaborare cu SĂRĂTEANU D., MARINESCU G. și WUAN W. T., Date asupra infecției orniticoze la șobolanul alb iradiat și neiradiat.	1	111
BUȘILĂ V. T., ALEXANDRESCU R. și BACALOGLU D., în colaborare cu SĂRĂTEANU D. și OPRESCU-LISIEVICI ELENA, Aspecte clinice și morfopatologice într-o epidemie cu virus orniticoze.	2	187
CAJAL N., IANCONESCU M., ADERCA I., DANIELESCU G. și BÎRĂ A., Studiul incidenței anticorpilor antipoliomieltici de tip I, II și III la persoane nevaccinate din localități rurale din R.P.R.	1	21
CAJAL N., HUNG T., IONESCU VAL., MARINESCU G. și MATEESCU S., Modificări electrocardiografice la iepurii cu herpes experimental.	2	219
CAJAL N., IANCONESCU M., ADERCA I., OPRESCU EL., DANIELESCU G. și BÎRĂ A., Cercetări comparative asupra incidenței anticorpilor antipoliomieltici la copii din R.P.R., vaccinați și nevaccinați.	4	549
CONSTANTINESCU N., CAJAL N., BÎRĂ A., CEPEANU M. și ZAVATE O., Infecția rabică experimentală la hamsterul sirian.	1	61
CONSTANTINESCU N., ZAVATE O., BÎRĂ A., BERCOVICI C., OANĂ C. și FREUND S., Morbiditatea comparativă a hepatitelor infecțioase intrahepatice (H.L.L.) și a bolilor epidemice transmise pe cale digestivă.	3	347
COPELOVICI Y. și GRUIA M., Cercetări experimentale asupra unor tulpini de virus gripal izolate în epidemia din februarie-martie 1959.	2	301
COSTACHEL O., NASTAC E. și ILIE B., Acțiunea ovovaccinilor în asociere cu diostatice asupra evoluției tumorii Gușin la șobolan.	1	31
DĂNESCU — POPESCU G., Acțiunea vitaminei C asupra cultivării unor virusuri în oul de găină embrionat.	3	401
DEREVICI A. și BRONITKI AL., Studiul anticorpilor tisulari antigripali la animale aparent refractare față de infecția experimentală.	1	51
DEREVICI A., BRONITKI AL. și PETRESCU AL., Aspecte biologice ale tulpinilor de virus gripal izolate în R.P.R. Raportul cu tulpinile epidemice din februarie-martie 1959.	2	211

638

INDEX ALFABETIC

2

	Nr.	Pag.
DEREVICI A., PREDESCU L., BRONITKI AL. și COTARCEA S., Particularitățile unei tulpini de virus gripal de tip mixt A + A ₂ izolat în R.P.R., în perioada postepidemică tardivă din 1959	3	375
DEREVICI A., Heterogenitatea unor variante de virus gripal testată prin tehnica citiilor limite infectante	4	555
DEREVICI A., PETRESCU AL. și ATHANASIU P., Vaccinări asociate anti-toxice, antimicrobiene și antivirolice (Cercetări experimentale)	4	563
DRĂGĂNESCU N., Asupra susceptibilității hamsterului sirian la infecția cu virusul encefalitel de căpușă izolat în R.P.R. Studiul modificărilor morfo-patologice	2	287
DRĂGĂNESCU N., Asupra caracteristicii ale virusului encefalitel de căpușă izolat în R.P.R.	3	417
GRUIA M., COPELOVICI Y. și POPESCU L., Izolarea unui virus de tip ECHO 12 de la un bolnav cu meningită cu exantem	1	107
GRUIA M., COPELOVICI Y. și ARMAȘU V., Cercetări asupra incidenței anticor-pilor hemaglutininihanti față de unele tulpini de virus ECHO în cîteva colectivități din București	4	579
HUNG T. și DRĂGĂNESCU N., Cercetări experimentale în <i>Moluscum contagiosum</i>	2	293
IANCONESCU M. și ADEICA I., Cercetări asupra adenovirusurilor. II. Leziuni celulare produse de adenovirusuri în culturi de celule embrionare umane	2	237
IANCONESCU M., Virusul herpetic în culturi de celule. II. Incidența anticor-pilor antiherpetic, studiată prin reacția de seroneutralizare în culturi de țesuturi	2	249
MARINESCU G., SĂRĂTEANU D. și HUNG T., Studiu comparativ al modificărilor histologice la șoareci albi inoculați cu diverse tulpini orizontale autohtone	2	201
MARINESCU G. și LIU-CHUNG-PAL, Leziuni provocate de virusul ECHO (tip 9) la șoareci albi adulți și nou-născuți tratați cu cortizon	3	409
MIHĂIȚĂ S. și POPA M., Cercetări asupra fenomenului de interferență dintre virusul lapinizat și cel patogen al pestei porcine	3	391
MITROIU A., POPA M., în colaborare cu NEGREANU W., BILCU M. și cu POPPER M., KAUFMANN S., NICULESCU V. și VANCOV Z., Diagnosticul diferențial al leziunilor survenite în cursul tratamentului cu acid para-aminosalicilic (PAS) prin dozele aldolaze serice	1	125
NASTAC E. și FUHRER B., Cercetări referitoare la acțiunea unor virusuri asupra citorva tumorilor experimentale	1	89
NASTAC E., SAMUEL I. și FUHRER-ANAGHOSTE B., Cultivarea cardinomului acut de șoarece Ehrlich pe oul de găină embrionat	2	257
NICOLAU ST. S., CONSTANTINESCU N., BIRZU N. și ZAVATE O., Imunitatea în turbare apreciată prin testul peritoneal de neutralizare a virusului rabic	1	9
NICOLAU ST. S., CONSTANTINESCU N., ZAVATE O., BIRZU N., BIBERI-MOROIANU S., OANA C. și GRUMĂZESCU M., Fenomenul grupelor de viruși în evoluția hepatitelor infectioase inframicrobiene	3	339
NICOLAU ST. S., Vaccinuri metalizate (argint, cupru). Nouă metodă pentru prepararea de vaccinuri atenuate contra turbării, encefalitel de căpușă, herpesului, gripei și eratozei	4	489
NICOLAU ST. S., Acțiunea oncologică a unor virusuri	4	529
PANCU V., PETRESCU AL. și ATHANASIU PIERRETTE, Considerații asupra unei epidemii virotice respiratorii în primăvara anului 1958, din orașul și raionul Botoșani	4	583
PETRESCU AL., ATHANASIU PIERRETTE, CIRNARU STELA, PANCU V. și VILCU-BOJINCA IOANA, Caracteristicile biologice ale unui germeni intramicrobian izolat de la sugarii cu sindrom respirator acut toxic	4	587
PORTOCALĂ R., BOERU V. și SAMUEL I., Rolul acidului ribonucleic în infectivitatea virusului gripal	1	41
PORTOCALĂ R., Asupra relației dintre activitatea imunogenă a vaccinurilor antivirolice și infectivitatea lor	3	365
PORTOCALĂ R., Date noi și interpretări în problema multiplicării virusurilor	4	597

INDEX ALFABETIC

639

	Nr.	Pag.
SĂRĂTEANU D., NASTAC E., FUHRER B., OPRESCU E. și HUNG T., Cercetări asupra infecției cu virus oritoxic în R.P.R.	1	73
SĂRĂTEANU D. și NASTAC E., în colaborare cu BUȘILĂ V. T. și ALEXANDRESCU A., Studiul de laborator al unei epizootii cu virus oritoxic, urmată de apariția unei epidemii	2	187
SORU EUGENIA, DEREVICI A. și BRONITKI AL., Determinări cromatografice ale unor amineocizi constituenți ai tulpinilor de virus gripal izolate în R.P.R. în epidemia din 1959	3	357
SUHACI L., URSACHE R. și TOMESCU V., Cercetări asupra modificărilor suferite de către virusul Aujeszky prin treceri numeroase pe oul de găină embrionat	2	263
SURDAN C. și ȘORODOC GH., Cercetări asupra virusului pneumoniei enzootice a porcilor	1	149
SURDAN C., DUMITRIU-CAROL E., CURE C. și ANGELESCU N., Contribuții la studiul complicațiilor neuropsichice postvaccinale antrabice la cîine	2	273
TOMESCU V., GHEORGHIU L., ALBU T., MIHĂIȚĂ S., PASCU L. și POPA M., Rolul eliminatelor de virus pestos porcine lapinizat în imunitatea de contact	1	141
TOMESCU V., POPA M. și DOHOTĂRU V., Observații asupra tulpinilor de virus izolate dintr-o epizootie de febră aftoasă din țara noastră	3	381
TOPCIU VL., KRAUSZ N. și BOGDAN VALERIA, Nefropatii prin virus Coxsackie	1	133

АКАДЕМИЯ РУМЫНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ИНФРАМИКРОБИОЛОГИИ

ТРУДЫ И ИССЛЕДОВАНИЯ
ПО
ИНФРАМИКРОБИОЛОГИИ

Том XI

1960

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

	№	Стр.
АДЕРКА И. ЯНКОЕСКУ М. и ДАНИЕЛЕСКУ Г. К вопросу об изучении аденовирусов. I. Выделение штаммов аденовирусов в Румынской Народной Республике	2	229
АДЕРКА И. ЯНКОЕСКУ М. и БЫРЭУ А. Выведение вируса герпеса из клеточных культур	2	243
АТАНАСИУ ПЕРЕТТ и ПЕТРЕСКУ А. Эффект культивирования штамма А/Т/53 гриппозного вируса на животных с измененной реактивностью	1	117
БАЛМУШ Г. и НАСТАКЕ Е. Влияние искусственного производного — бикарбоната-4-урацилового калия — на развитие карциномы Т 8 Герена у крыс	4	571
БЕРЮДКА И. СТРАТИ И. и ШЕНФЕЛД С. в сотрудничестве с СЭРЦИНУ Д., МАРИНЕСКУ Г. и ВУАН Н. Т. Данные относительно онкогенной инфекции у облученных и необлученных белых крыс	1	111
БУШИЛЭ В. Т., АЛЕКСАНДРЕСКУ Р. и БАКАЛОГЛУ Д. в сотрудничестве с СЭРЦИНУ Д. и ОПРЕСКУ ЛИСЕВИЧ Е. Е. К. Клинические и патоморфологические аспекты эпидемии, вызванной вирусом оспиноза	2	187
ГРУЗ М., КОПЕЛОВИЧ И. и ПОИЕСКУ И. Локализация вируса типа ЕСНО 12 у одного больного менингитом, сопровождающимся комплексным высыпанием	1	107
ГРУЗ М., КОПЕЛОВИЧ И. и АРМАШУ В. К изучению частоты нахождения в лейкоцитах гематоцитозидов антител, сравнительно с некоторыми штаммами вируса ЕСНО в нескольких подопытных го- рода Бухареста	4	579
ДЕРЕВИЧ А. и БРОНИЦКИ А. Исследование тканевых противогриппозных антител у животных, видимо рефракторных в отношении экспериментальной инфекции	1	51
ДЕРЕВИЧ А., БРОНИЦКИ А. и ПЕТРЕСКУ А. Биологические аспекты различных штаммов вируса гриппа, выделенных в Румынской Народной Республике. Относительно штаммов, выделенных во время эпидемии в феврале — марте 1959 года	2	241
ДЕРЕВИЧ А., ПЕТРЕСКУ А., БРОНИЦКИ А. и КОТАРЧА. Особенности РИР в послеолидический период 1959 г.	3	375
ДЕРЕВИЧ А. Гетерогенность различных вариантов гриппозного вируса, тестируемая по методике предельных титрирующих разведений	4	555

2

INDEX ALPHABETIC

641

	№	Стр.
ДЕРЕВИЧ А., ПЕТРЕСКУ А. и АТАНАСИУ П. Комбинированные анти- токсические, антибактериальные и антивирусные вакцинации (эк- периментальные исследования)	4	563
ДРЕЗОНЕСКУ Н. К изучению чувствительности сирийского хомка к заражению вирусом клещевого энцефалита, выделенного в Румын- ской Народной Республике. Изучение патоморфологических изме- нений	2	287
ДРЕЗОНЕСКУ Н. О некоторых характерных чертах вируса клещевого энцефалита, выделенного в Румынской Народной Республике	3	417
ДОНЕСКУ-ПОИЕСКУ Г. Действие витамина С на культивирование неко- торых вирусов в культурном питии, содержащем зародки	3	401
КАЖАЛ Н., ЯНКОЕСКУ М., АДЕРКА И., ДАНИЕЛЕСКУ Г. и БЫР- КЭ А. Исследование частоты антиполиомиелитических антител типа I, II и III при ревакцинации сельских жителей Румынской Народной Республики	1	21
КАЖАЛ Н., ХУНГ Т., ИОНЕСКУ В., МАРИНЕСКУ Г. и МАТЕЕСКУ С. Электрокардиографические изменения при экспериментальном гер- песе у кроликов	2	219
КАЖАЛ Н., ЯНКОЕСКУ М., АДЕРКА И., ОПРЕСКУ Е., ДАНИЕЛЕС- КУ Д. и БЫРЭУ А. Сравнительные исследования о нахождении неактивированных полиомиелит антител у вакцинированных и не- вакцинированных детей в РИР	4	549
КОНСТАНТИНЕСКУ Н., КАЖАЛ Н., БЫРЭУ Н., ЧЕПЛИНУ М. и ЗА- ВАТЕ О. Экспериментальная рабическая инфекция у сирийских хомяков	1	61
КОНСТАНТИНЕСКУ Н., ЗАВАТЕ О., БЫРЭУ Н., БЕРКОВИЧ К., ОАНО К. и ОРЕШНИ С. Сравнительная заболеваемость вирусными инфекционными гепатитами и эндемическими болезнями, переда- ваемыми пищеварительным путем	3	347
КОПЕЛОВИЧ Ж. и ГРУЗ М. Экспериментальные исследования неко- торых штаммов вируса гриппа, выделенных во время эпидемии в феврале — марте 1959 года	2	301
КОСТЭКЕЛ О., НАСТАК Е. и ИЛИЕ Б. Действие осповалции и соотна- ния с цитостатиками на развитие опухоли Герена крыс	1	31
МАРИНЕСКУ Г., СЭРЦИНУ Д. и ХУНГ Т. Сравнительное изучение гистологических изменений у белых мышей, инфицированных раз- личными автохтонными штаммами вируса оспиноза	2	201
МАРИНЕСКУ Г. и ЛИУ КУНГ ПАЙ. Поражения, вызываемые вирусом ЕСНО (типа 9) у взрослых и новорожденных белых мышей, подде- ржаных кортизоном	3	400
МИТРОУ О., ПОПА М. в сотрудничестве с НЕГРИНУ В., БЫЛКУ М., ПОИШЕР М., КАЗУФМАНН С., НИКУЛЕСКУ В. и ВАНКОВ Э. Дифференциальная патология при желтухах во время лечения парам- иносалициловой кислотой (ПАСК) путем количественного опре- деления сывороточной алдолазы	1	125
МИХАИЛ С. и ПОПА М. К изучению феномена интерференции между патогенным вирусом чумы и вирусом, полученным при пасса- же на кроликах	3	391
НАСТАК Е. и ФУРЕР В. Исследования в связи с действием некоторых вирусов на экспериментальные опухоли	1	89
НАСТАКЕ Е., САМУЭЛЬ И. и ФЮРЕР-АНАГНОСТЕ Б. Культивирование мышиной асцитогенной карциномы Эрлиха на развивающемся кур- ном зародке	2	257
НИКОЛАУ Ш. С., КОНСТАНТИНЕСКУ Н., БЫРЭУ Н. и ЗАВАТЕ О. Оценка иммунитета при бешенстве при помощи теста брошной нейтрализации рабического вируса	1	9
НИКОЛАУ Ш. С., КОНСТАНТИНЕСКУ Н., ЗАВАТЕ О., БЫРЭУ Н., ВИБЕРИ-МОРОЯНУ С., ОАНО К. и ГРУМБЗЕСКУ М. «Влияние возрастных групп» при развитии вирусных инфекционных гепатитов	3	339

	№	Стр.
НИКОЛАУ Ш. С., Металлизированные вакцины (серебро, медь). Новый метод приготовления металлизированных вакцин против бешенства, клещевого энцефалита, проказы, гриппа и орнитоза	4	489
НИКОЛАУ Ш. С., Онколитическое действие некоторых вирусов	4	529
ПАЙКУ В., ПЕТРЕСКУ А. и АТАНАСИУ ПЬЕТЕТТ, Соображения в связи с вирусной эпидемией весной 1958 г. в Ботошанх и Ботошанском районе с поражением верхних дыхательных путей	4	583
ПЕТРЕСКУ А., АТАНАСИУ ПЬЕТЕТТ, КЫРНАРУ СТЕЛ, ПАЙКУ В. и ВЫЛКУ-БОЙДИНЭ ИОНА, Биологические признаки вирусного агента, изолированного у грудных детей с острым токсическим синдромом дыхательной системы	4	587
ПОРТОКАЛЭ Р., БОБЕУ В. и САМУЭЛЬ И., Роль рибонуклеиновой кислоты в инфицированности гриппозного вируса	1	41
ПОРТОКАЛЭ Р., К вопросу о соотношениях между иммунотенной деятельностью противогриппозных вакцин и их инфекционным свойствами	3	385
ПОРТОКАЛЭ Р., Новые данные и толкования в вопросе размножения вирусов	4	597
СОРУЭДЖЕНИИ, ДЕРЕВИЧ А. и БРОНИЦКИ А., Хроматографическое определение некоторых аминокислот, содержащихся в штаммах гриппозного вируса, выделенных в РНР в период эпидемии 1959 г.	3	357
СУРДАН К. и ШОРОДОИ Г., Исследования вируса энцефалитической пневмонии свиней	1	149
СУРДАН К., ДУМИТРИУ-КАРОИ В., КУРЕ К. и АНДРЕЕСКУ Н., К изучению невроанатомических постнатальных антитрахеальных осложнений у собак	2	273
СУХАН И., УРСАКЕ F. и ТОМЕСКУ В., К изучению изменений, происходящих в вирусе Аушвица при многочисленных пассажах на различных ядрах куриного зародка	2	263
СЪРРАЦИНУ Д., НАСТАК Е., ФЮРЕР В., ОПРЕСКУ Е. и ХУНГ Т., Об инфекциях, вызванных орнитозным вирусом в Румынской Народной Республике	1	73
СЪРРАЦИНУ Д. и НАСТАК Е. в сотрудничестве с БУШИЛЭ В. Т. и АЛЕКСАНДРЕСКУ А., Лабораторное исследование энцефалита, вызванного вирусом орнитоза, с последующим появлением эпидемии	2	195
ТОМЕСКУ В., ГЕОРГИУ И., АЛБУ Т., МИХЭИЦЭ С., ПАСКУ Л. и ПОЛА М., Роль патогенной пассивированной через организм кроликов вируса чумы свиней в контактом иммунитете	1	141
ТОМЕСКУ В., ПОЛА М. и ДОХОТАРУ В., К изучению вирусного штамма выделенного во время одной эпизоотии ящура в Румынской Народной Республике	3	381
ТОПЧИУ В., КРАУС Н. и БОГДАН ВАЛЕРИЯ, Нефротиты, вызываемые вирусом Кокски	1	133
ХУНГ Т. и ДРОГЭНСКУ И., Экспериментальные исследования контактного моллюска	2	293
ЯНКОЕСКУ М. и АДЕРКА И., К вопросу об изучении аденовирусов. II. Изменения клеток, вызванные аденовирусами в клеточных культурах человеческого зародка	2	237
ЯНКОЕСКУ М., Вирус герпеса в клеточных культурах. II. Частота наличия противогерпетических агентов, изучавшихся посредством реакции серонитаризации в тканевых культурах	2	249

ACADÉMIE DE LA RÉPUBLIQUE POPULAIRE ROUMAINE
INSTITUT D'INFRAMICROBIOLOGIE

ÉTUDES ET RECHERCHES
D'INFRAMICROBIOLOGIE

Tome XI

1960

INDEX ALPHABÉTIQUE

	No	Page
ADERCA I., IANCONESCU M. et DANIELESCU G., Recherches sur les adénovirus. I. Souches d'adénovirus isolées dans la République Populaire Roumaine	2	229
ADERCA I., IANCONESCU M. et BÎRCĂ A., Le virus herpétique dans les cultures de cellules. I. Virus herpétique isolé sur des cultures de cellules embryonnaires humaines	2	243
ATHANASIU PIERRETTE et PETRESCU AL., Effet des cultures de virus grippal, souche A/T/53, sur des animaux à la réactivité modifiée	1	117
BALMUS G. et NASTAG E., Action d'un produit chélateur - calcitracétate disodique - sur l'évolution du carcinome T ₄ de Guérin chez le Rat	4	571
BERLOGEA I., STRATI I. et SCHOENFELD S., en collaboration avec SĂRĂTEANU D., MARINESCU G. et WUAN W.T., Données sur l'infection ornithosique du Rat blanc irradié et non irradié	1	111
BUSILĂ V. T., ALEXANDRESCU R. et BACALOGLU D., en collaboration avec SĂRĂTEANU D. et OPRESCU-LISIEVICI ELENA, Les aspects cliniques et morpho-pathologiques d'une épidémie à virus ornithosique	2	187
CAJAL N., IANCONESCU M., ADERCA I., DANIELESCU G. et BÎRCĂ A., Etude de l'incidence des anticorps antipoliomyélitiques du type I, II et III parmi les personnes non vaccinées des localités rurales de la République Populaire Roumaine	1	21
CAJAL N., HUNG T., IONESCU VAL., MARINESCU G. et MATEESCU S., Modifications électrocardiographiques chez les lapins infectés expérimentalement au virus herpétique	2	219
CAJAL N., IANCONESCU M., ADERCA I., OPRESCU EL., DANIELESCU G. et BÎRCĂ A., Recherches comparatives sur l'incidence des anticorps antipoliomyélitiques chez des enfants de la R. P. Roumaine, vaccinés et non vaccinés	4	549
CONSTANTINESCU N., CAJAL N., BÎRZU N., CEPLEANU M. et ZAVATE O., L'infection rabique expérimentale chez le Hamster syrien	1	61
CONSTANTINESCU N., ZAVATE O., BÎRZU N., BERCOVICI G., OANĂ C. et FREUND S., Morbidité comparative des hépatites infectieuses inframicrobiennes (H. I. I.) et des maladies épidémiques transmises par voie digestive	3	347
COPELOVICI Y. et GRUIA M., Recherches expérimentales sur des souches de virus grippal isolées pendant l'épidémie de février-mars 1959	2	301
COSTACHEL O., NASTAG E. et ILIE B., L'action de l'ovovaccin associée aux cytotaxiques, sur l'évolution de la tumeur de Guérin chez le Rat	1	31
DĂNESCU-POPESCU G., Action de la vitamine C sur la culture de certains virus dans l'œuf de poule embryonné	3	401

	No	Page
DEREVICIA A. et BRONIŢKI AL., Etude des anticorps tissulaires antigrippaux chez des animaux apparemment réfractaires à l'infection expérimentale	1	51
DEREVICIA A., BRONIŢKI AL. et PETRESCU AL., Aspects biologiques des souches de virus grippal isolées dans la République Populaire Roumaine. Comparaison avec les souches isolées pendant l'épidémie de février-mars 1959	2	211
DEREVICIA A., PREDESCU L., BRONIŢKI AL. et COTARCEA S., Particularités d'une souche de virus grippal de type mixte A + A ₂ isolée dans la République Populaire Roumaine, durant la période post-épidémique tardive de 1959	3	375
DEREVICIA A., Hétérogénéité de certaines variantes de virus grippal, testée suivant la technique des dilutions limites infectantes	4	555
DEREVICIA A., PETRESCU AL. et ATHANASIU P., Vaccinations anocèles, antitoxiques, antibactériennes et antivirales (Recherches expérimentales)	4	563
DRĂGĂNESCU N., De la susceptibilité du Hamster syrien à l'infection par le virus de l'encéphalite de Ugue, isolé dans la République Populaire Roumaine. Etude des altérations morpho-pathologiques	2	287
DRĂGĂNESCU N., Sur certaines caractéristiques du virus de l'encéphalite à tiques, isolé dans la République Populaire Roumaine	3	417
GRUIA M., COPELOVICI Y. et POPESCU I., Virus du type ECHO 12 isolé chez un malade de méningite avec exanthème	1	107
GRUIA M., COPELOVICI Y. et ARMAŞU V., Recherches sur l'incidence des anticorps inhibiteurs de l'hémo-agglutination à l'égard de certaines souches de virus ECHO, dans quelques collectivités de Bucarest	4	579
HUNG T. et DRĂGĂNESCU N., Recherches expérimentales sur <i>Moluscum contagiosum</i>	2	293
IANCONESCU M. et ADERCA I., Recherches sur les adénovirus. II. Lésions cellulaires produites par les adénovirus dans des cultures de cellules embryonnaires humaines	2	237
IANCONESCU M., Le virus herpétique dans les cultures de cellules. II. Incidence des anticorps antihépatiques, étudiée par la réaction de séro-neutralisation en culture de tissus	2	249
MARINESCU G., SĂRĂŢEANU D. et HUNG T., Etude comparative des altérations histologiques constatées chez les souris blanches inoculées avec diverses souches onchitiques autochtones	2	201
MARINESCU G. et LIU-CHUNG-PAI, Les lésions provoquées par le virus ECHO (type 9) chez les souris blanches, adultes et nouveau-nées, traitées à la cortisone	3	409
MIHĂIŢĂ S. et POPA M., Recherches sur le phénomène d'interférence entre le virus lapinisé et le virus pathogène de la peste porcine	3	391
MITROIU O. et POPA M., en collaboration avec NEGRICANU W., RILCU M. et avec POPPER M., KAUFMANN S., NICULESCU V. et VANGOV Z., Diagnostic différentiel des lésions qui surviennent au cours du traitement à l'acide para-aminosalicylique (P.A.S.), par dosage de l'aldolase sérique	1	125
NASTĂCE E. et FUHRER B., Recherches sur l'action de certains virus sur quelques tumeurs expérimentales	1	89
NASTĂCE E., SAMUEL I. et FUHRER B., Culture du carcinome ascitique d'Ehrlich de la Souris sur l'œuf de poule embryonné	2	257
NICOLAU ŞT. S., CONSTANTINESCU N., BÎRZU N. et ZAVATE O., L'immunité dans la rage, appréciée par le test péritonéal de neutralisation du virus rabique	1	9
NICOLAU ŞT. S., CONSTANTINESCU N., ZAVATE O., BÎRZU N., BIBERIMOROIANU S., OANĂ C. et GRUMĂZESCU M., Le phénomène des groupes d'âge dans l'évolution des hépatites infectieuses inframicrobiennes	3	339

	No	Page
NICOLAU ŞT. S., Vaccins métallisés (argent, cuivre), Nouvelle méthode de préparation de vaccins atténués, contre la rage, l'encéphalite à tiques, l'herpes, la grippe et l'onchitose	4	489
NICOLAU ŞT. S., Action oncolytique de certains virus	4	529
PANCU V., PETRESCU AL. et ATHANASIU PIERRETTE, Considérations sur une épidémie virale respiratoire, survenue au printemps 1958, dans la ville et le district de Botosani	4	583
PETRESCU AL., ATHANASIU PIERRETTE, CÎRNARU STELA, PANCU V. et VILCU-BOJINGĂ IOANA, Caractères biologiques d'un germe inframicrobien, isolé chez des nourrissons atteints d'un syndrome respiratoire toxique aigu	4	587
PORTOCALĂ R., BOERU V. et SAMUEL I., Rôle de l'acide ribonucléique dans l'infectivité du virus grippal	1	41
PORTOCALĂ R., Rapport entre l'activité immunogène des vaccins anti-viraux et leur infectiosité	3	365
PORTOCALĂ R., Données et interprétations nouvelles, sur la multiplication des virus	4	597
SĂRĂŢEANU D., NASTĂCE E., FUHRER B., OPRESCU E. et HUNG T., Recherches sur l'infection au virus onchitose dans la République Populaire Roumaine	1	73
SĂRĂŢEANU D. et NASTĂCE E., en collaboration avec BUŞILĂ V. T. et ALEXANDRESCU A., Etude de laboratoire d'une épidémie à virus onchitose, suivie de l'apparition d'une épidémie	2	195
SORU EUGENIA, DEREVICIA A. et BRONIŢKI AL., Déterminations chromatographiques de certains amino-acides constituant des souches de virus grippal, isolées dans la République Populaire Roumaine, durant l'épidémie de 1959	3	357
SUHACI I., URSACHE R. et TOMESCU V., Recherches sur les modifications subies par le virus d'Anjesky après des passages répétés sur l'œuf de poule embryonné	2	263
SURDAN C. et ŞORODOC GH., Recherches sur le virus de la pneumonie enzootique des porcs	1	149
SURDAN C., DUMITRIU-CAROL E., CURE C. et ANGELESCU N., Contribution à l'étude des complications neuro-paralytiques, consécutives à la vaccination antirabique, chez le Chien	2	273
TOMESCU V., CHEOENGHU I., ALBU T., MIHĂIŢĂ S., PASCU L. et POPA M., Rôle des animaux éliminateurs de virus lapinisé de peste porcine dans l'immunité de contact	1	141
TOMESCU V., POPA M. et DOHOTARU V., Observations sur la souche de virus isolée pendant l'épidémie de fièvre aphteuse dans la République Populaire Roumaine	3	381
TOPCIU VL., KRAUSZ N. et BOGDAN VALERIA, Néphropathies par virus Gossackie	1	133

LUCRĂRI DE MEDICINĂ APĂRUTE ÎN EDITURA ACADEMIEI R.P.R.

- ȘT. S. NICOLAU, Cancer și virusuri, Citeva considerații privitoare la ipoteza virotică a cancerului, 52 p., 4,20 lei.
- ȘT. S. NICOLAU, Elemente de inframicrobiologie generală, 775 p., 42,85 lei.
- ȘT. S. NICOLAU, Hepatitele inframicrobiene. Aportul adus de către cercetătorii inframicrobiologi din R.P.R. la studiul hepatitelor epidemice virotice, 76 p., 3,80 lei.
- N. CAJAL, Diagnosticul de laborator al inframicrobiologiei umane, 585 p. + 12 pl., 37 lei.
- ADELINA DEREVICI, Gripa/Aspekte din problemă, 473 p., 33 lei.
- N. GH. LUPU, C. VELICAN, C. RĂDOVEANU și M. GOGU, Sclerozele pulmonare, 374 p. + 20 pl., 29,90 lei.
- I. EVESCU, Insuficiența cardiacă, 116 p., 4,50 lei.
- S. IAGNOV și A. PAPPO, Sindroame dischineetice bilare, 304 p., 17,50 lei.
- S. IAGNOV, V. V. MAXIMILIAN și I. GH. POPESCU, Unele probleme clinice ale bolii ulcerose, 119 p., 4,25 lei.
- S. IAGNOV și V. V. MAXIMILIAN, Gastritele, 336 p., 29,50 lei.
- L. KLEINERMAN și C. VELICAN, Mica circulație, 534 p., 40,20 lei.
- N. GH. LUPU și C. VELICAN, Rolul sistemului nervos în patologia pneumoconiozelor, 152 p., 4,50 lei.
- N. HORTOLOMEI, VOINEA MARINESCU, D. SETIACE și G. LITARCZEK în colaborare cu F. ȘIRBU, V. VOICULESCU și ELENA MALIȚCHI, Anestezia. Probleme teoretice și practice, 800 p., 25 lei.
- AL. RĂDULESCU și colab., Artroplastia, 174 p., 24,30 lei.
- C. I. FARIHO, A. BABEȘ și I. PETREA, Endocrinologia glandelor salivare, 320 p., 26 lei.
- ȘT. M. MILCU (sub redacția), Giga endemică. Distrofia endemică tiroasă (Cercetări monografice, clinice și experimentale), serie în curs; apărute: vol. I, 680 p., 14 lei; vol. II, 399 p., 15 lei.
- AL. ESCHENASY și colab., Hematopoieza normală și patologică, 615 p., 37,70 lei.
- M. NASTA, AL. ESCHENASY și P. NICOLESCU, Morfopatologia tuberculozelor, 728 p., 25 lei.
- E. C. CRĂCIUN și colab., Morfopatologia aparatului cardio-vascular, 669 p., 49,90 lei.
- EDUARD CRIGHEL, Cercetări asupra reactivității corticale, 184 p., 9,05 lei.
- N. MARCOVICI, Căutarea cerebrală, 208 p., 11,10 lei.
- I. POIICI, Reactivitatea vasculară în boli a sistemului nervos central, 206 p., 13,80 lei.
- A. GIUNTESCU și C. IACOB, Boli transmise de la animale la om, 491 p., 42,70 lei.
- JEAN NICOLESCU, Travaux scientifiques, 619 p., 112 lei.
- A. KREINDLER și M. STERIADE, Cerebrul/Studii de fiziologie experimentală, 268 p., 17,10 lei.
- O. SAGER, Diencefalul, 292 p., 19,40 lei.
- ... Probleme de morfopatologie, I, 360 p., 18,70 lei.
- L. MESROBEANU, M. MARINOV, GH. DINU-CRÎNGURI și colab., Perspective noi în cunoașterea sistematică în masă a tuberculozelor, 140 p. + 17 fig., 8,15 lei.
- ... Culegere de studii și monografii de neurologie, vol. II, 342 p., 20,90 lei.
- V. BABEȘ, Opere alese, vol. III, 280 p., 17,40 lei.

Pentru a vă asigura o colecție completă și primirea la timp a revistei, reînnoiți abonamentul Dvs. pentru anul 1960.

ABONAMENTELE SE FAC LA OFICIILE POȘTALE, AGENTILE POȘTALE, PRIN FACTORI POȘTALE ȘI DIFUZORI VOLUNTARI DIN ÎNTRINDERI ȘI INSTITUȚII.

50X1-HUM

Page Denied

Next 1 Page(s) in Document Denied